

令和3年度生体医歯工学共同研究拠点

成果報告会

令和4年3月4日(金)

東京工業大学

〈文部科学省共同利用・共同研究拠点〉

目次

プログラム	1
ポスター発表一覧.....	2
口頭発表.....	8
特別招待講演.....	11
ポスター発表.....	13

令和3年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会

日時：令和4年3月4日（金）13:00～19:20
（オンライン開催 Zoomウェビナー）

司会：進士 忠彦（東京工業大学）

13:00～13:03 **開会の辞**
大竹 尚登（東京工業大学科学技術創成研究院・副院長／未来産業技術研究所・所長）

13:03～13:06 **挨拶**
益 一哉（東京工業大学・学長）

13:06～13:09 **挨拶**
田中雄二郎（東京医科歯科大学・学長）

13:10～13:25 **挨拶と話題提供**
山本 武史（文部科学省研究基盤整備課・課長補佐）

13:25～13:40 **第1期拠点活動の総括と第2期計画**
影近 弘之（東京医科歯科大学生体材料工学研究所・所長）

13:40～13:55 **共同研究成果1**
完全合成材料による「エレクトロニクスフリー」な人工臓臓の開発
松元 亮（東京医科歯科大学・研究教授）

13:55～14:10 **共同研究成果2**
接着に関する最近のトピック
佐藤 千明（東京工業大学・教授）

14:10～14:25 **共同研究成果3**
<非公開>
岩田 太（静岡大学・教授）

14:25～14:40 **共同研究成果4**
広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所共同研究成果
寺本 章伸（広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所・所長）

14:40～14:55 <休憩>

特別招待講演 司会：曾根 正人（東京工業大学）

14:55～15:30 **特別招待講演1**
mRNA創薬の過去・現在・未来
位高 啓史（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所・教授）

15:35～16:10 **特別招待講演2**
医療機器開発：シーズのインキュベーションから社会実装への道
佐々木啓一（東北大学 理事・副学長／大学院歯学研究科・教授）

16:10～16:15 **閉会の辞**
影近 弘之（東京医科歯科大学生体材料工学研究所・所長）

共同研究課題ポスター発表（オンデマンド開催）

ポスター発表一覧

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所属
P001	オンチップ細胞機能制御プラットフォーム	柴田 隆行	豊橋技術科学大学
P002	Effect of membrane potential on action of cell-penetrating peptides and antimicrobial peptides in single giant unilamellar vesicles and single bacterial cells	Farzana Hossain	静岡大学
P003	象牙細管封鎖処理が象牙質透過性に及ぼす影響	石幡 浩志	東北大学
P004	機能性高分子ヒドロゲル表面の細胞接着特性評価	岸田 明泉那	宇都宮大学
P005	組織染色画像の機械学習による脱細胞化組織の分類と評価に関する研究	木村 剛	東京医科歯科大学
P006	超微細孔フィルタを用いたケガニ養殖手法の確立	竹内 謙	東京理科大学
P007	機能化オーサイトの電気生理学的解析	中尾 賢治	株式会社アクパリエ
P008	<非公開>	中村 奈緒子	芝浦工業大学
P009	胎児骨組織細胞外マトリックスの骨再生機能の解析	根岸 淳	信州大学
P010	超臨界流体によって脱細胞化した動物スキャフォールドの評価	藤里 俊哉	大阪工業大学
P011	細胞の灌流培養に向けた脱細胞化腎臓の調製条件の探索	溝口 真司	芝浦工業大学
P012	新規リアノジン受容体1阻害剤の開発	石田 良典	東京医科歯科大学
P013	COVID-19治療薬開発を目的としたERリガンドの構造展開	岡村 佳奈	お茶の水女子大学
P014	可視光応答光触媒複合繊維状リン酸カルシウムの合成	黒江 晴彦	上智大学
P015	<非公開>	丹波 之宏	鈴鹿工業高等専門学校
P016	シラン誘導体の構造展開によるサブタイプ選択的LXRリガンドの創製	難波 奈央	東京医科歯科大学
P017	液胞タンパク質の膜交通因子のトランスゴルジ網への局在化の分子機構	西村 浩二	島根大学
P018	近赤外分光によるイブプロフェン・ニコチンアミド共結晶形成の解析	服部 祐介	武蔵野大学
P019	新規生体素材の開発を企図した水溶性シクロデキストリンポリカテナン誘導体の調製	東 大志	熊本大学
P020	特定の環境で機能する光分解性保護基の開発	平野 智也	大阪医科薬科大学
P021	集束表面プラズモン顕微鏡を用いたアミロイドβタンパク質分子の凝集特性評価法の開発	松林 大揮	室蘭工業大学
P022	<非公開>	南 真梨果	お茶の水女子大学
P023	新規1型リアノジン受容体 (RyR1) 阻害剤の開発	村山 尚	順天堂大学
P024	ソルボサーマル処理による有機修飾型リン酸八カルシウムの結晶学的特性変化	横井 太史	東京医科歯科大学
P025	<非公開>	河崎 秀陽	浜松医科大学
P026	金属ナノ構造配列にもとづく生体分子高感度検出	近藤 敏彰	愛知工科大学
P027	放射線モニタリングおよび診断の携帯型機器用のCd(Zn)TeベースのX/γ線検出器の開発	Volodymyr Gnatyuk	V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所属
P028	<非公開>	秋 山 高一郎	浜松ホトニクス株式会社
P029	<非公開>	阿 保 智	大阪大学
P030	CdTe受光検出器を用いた低被曝・高分解能型歯科用X線撮影装置の開発～フォトンカウンティング機能を用いたX線エネルギー下限値の変化が根管充填材のアーチファクトに与える影響～	飯久保 正 弘	東北大学
P031	水酸アパタイト-天然高分子系複合材料のテラヘルツ分光とイメージング	板 谷 清 司	上智大学
P032	<非公開>	猪 川 洋	静岡大学
P033	走査型イオン伝導顕微鏡による生体組織イメージング法の高精度化～帯電試料表面のイメージングシミュレーション～	岩 田 太	静岡大学
P034	医療及び生物医学用途イメージングデバイスと光符号	Michael Vynnycky	University of Limerick
P035	<非公開>	尾 崎 信 彦	和歌山大学
P036	ナノ粒子を用いたアップコンバージョンによるバイオイメージングの開発	川 井 秀 記	静岡大学
P037	医用画像診断装置の性能向上に向けた新規シンチレーターの開発	河 口 範 明	奈良先端科学技術大学院大学
P038	<非公開>	渋 川 敦 史	北海道大学
P039	<非公開>	曾我部 舞 奈	東京大学
P040	<非公開>	立 岡 浩 一	静岡大学
P041	医療用プラスチックのテラヘルツ識別	田 邊 匡 生	芝浦工業大学
P042	<非公開>	野 上 光 博	東北大学
P043	<非公開>	人 見 啓太郎	東北大学
P044	4H-SiC/SOI-Siウエハ接合技術を用いた耐放射線イメージセンサ用途画素プロセス	目 黒 達 也	広島大学
P045	耐災害性の高いセキュアな地域型ネットワーク	井 上 一 成	明石工業高等専門学校
P046	高速・高解像度三次元イメージングによる全神経細胞活動の一括定量技術の開発	白 杵 深	静岡大学
P047	大腸がん診断支援のためのNICE/JNET所見分類に基づく画像解析システム	片 山 大 輔	広島大学
P048	<非公開>	小 池 康 晴	東京工業大学
P049	AI技術を活用した異常呼吸の自動検出	杉 野 貴 明	東京医科歯科大学
P050	多チャンネル無線式空間分解NIRSによる筋組織血液動態マッピング	庭 山 雅 嗣	静岡大学
P051	仮想環境を用いた音声関連忠実知覚の効果調査研究	Bill Kapralos	Ontario Tech University
P052	先端的な手と指の動作追跡と分析に用いたAI強化データグローブ	Fung Benjamin	McGill University
P053	系統的な相互システムとバイオメトリクスデバイスの開発統合	Paolo Bottoni	Sapienza University of Rome
P054	生体応用へ向けた細胞機能評価スクリーニング用マイクロ・ナノパターンの試作	赤 坂 司	北海道大学

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所 属
P055	唾液中の尿酸モニタリングを目的としたマウスガード型バイオセンサに関する研究	荒 川 貴 博	東京工科大学
P056	<非公開>	李 鍾 昊	公立小松大学
P057	<非公開>	池 田 浩 也	静岡大学
P058	光反応性ポリマーを用いたプラズモン共鳴制御による高感度生体分子検出	石 飛 秀 和	大阪大学
P059	ワイヤレスpHセンサモジュールの小型化、高感度化の追求	石 原 昇	東京工業大学
P060	Development of techniques for blood stain mapping for forensic medical applications	Kateryna Zelenska	Taras Shevchenko National University of Kyiv
P061	<非公開>	木 村 雄 亮	東京医科歯科大学
P062	<非公開>	越 水 正 典	東北大学
P063	流通医薬品の品質確保に向けたテラヘルツ分光法を用いた医薬品の品質評価手法の開発	坂 本 知 昭	厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所
P064	SPアンテナ付SOIフォトダイオードを用いた集積化バイオセンサーの性能向上に関する研究	佐 藤 弘 明	静岡大学
P065	回折樹脂レンズの医療用照明応用に向けた検討	志 智 亘	浜松工業技術支援センター
P066	高感度・高速半導体ウイルスセンサの開発	諏 訪 智 之	東北大学
P067	<非公開>	武 田 直 也	早稲田大学
P068	顎関節症モニタを目的とする超音波を用いた咬筋の性状測定	田 原 麻 梨 江	東京工業大学
P069	酸化鉄ナノロッド結晶による非酵素グルコース検出	中 村 篤 志	静岡大学
P070	Organ-on-a-chip技術を利用した血管センシング手法の開発	梨 本 裕 司	東北大学
P071	生体計測応用に向けた円偏光発光ダイオードのニーズ探索－円偏光散乱を用いた早期胃がん計測へ－	西 沢 望	東京工業大学
P072	走査型イオン伝導顕微鏡による様々な基板上のバイオフィルム観察	平 井 信 充	鈴鹿工業高等専門学校
P073	<非公開>	堀 口 諭 吉	東京医科歯科大学
P074	Evaluation of Nanoindenter for Microneedle Puncture Analysis	Ganesh Kumar Mani	東海大学
P075	化学イメージセンサによる内皮細胞のバリア機能評価	宮 本 浩 一 郎	東北大学
P076	<非公開>	村 上 秀 樹	久留米工業高等専門学校
P077	口腔内マルチイオン計測に向けた全固体イオン選択電極の開発	柳 田 保 子	東京工業大学
P078	呼気に含まれる半導体式VOCガスセンサーの開発	脇 谷 尚 樹	静岡大学
P079	歯を切削する技能を可視化／スコア化した評価システムの開発	奥 山 弥 生	東北大学
P080	手術支援ロボットの半自律制御に関する研究	川 嶋 健 嗣	東京大学
P081	可変剛性把持デバイスのための梁構造の形状設計	川 瀬 利 弘	東京医科歯科大学
P082	Ti-Ni超弾性合金を用いた介護等補助具の形状最適化に関する研究	北 村 一 浩	愛知教育大学

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所 属
P083	次世代型の人工膵臓による革新的な糖尿病治療機器の開発	菅 波 孝 祥	名古屋大学
P084	歯科臨床技能小型学習器による歯周治療の手技学修シ ステムの開発	小 関 健 由	東北大学
P085	超音波を用いた骨吸収抑制薬関連顎骨壊死治療法	西 村 壽 晃	東北大学
P086	筋収縮を利用した体内発電システムに関する研究	土 方 亘	東京工業大学
P087	空気圧式全身運動トレーニング装置を用いたタンデム 立位訓練	宮 寄 哲 郎	東京大学
P088	遠隔操作可能な歯科用チェアーの開発に関する研究	吉 岡 幸 男	広島大学
P089	多機能内視鏡止血デバイスのための小型プラズマジェ ットの開発と血液凝固効果の評価	石 川 雄 大	東京工業大学
P090	バイオメディカルアプリケーションのためのソフトウ ェア・ハードウェア協調設計による画像処理システム	小田川 真 之	日本ケイデンス・デザイン・シ ステムズ社
P091	発汗機能検査Impression mold法の画像自動解析手法の 開発	道 田 竜 一	広島大学
P092	新規生体用形状記憶チタン合金の開発と基礎物性解明	岩 崎 真 也	大阪産業技術研究所
P093	電気抵抗率の精密測定による医療用Ti合金の組織解析	上 田 正 人	関西大学
P094	がん診断治療への応用を目指した磁性ナノ粒子構造制 御	大 多 哲 史	静岡大学
P095	人工歯周組織ユニットの創製のためのナノバイオセラ ミクス化表面処理法の開発	岡 田 正 弘	岡山大学
P096	A型ゼオライトの分極処理と新規機能性発現	亀 島 欣 一	岡山大学
P097	種々の脱細胞化組織由来マトリクス結合型ナノベシク ルの評価	小 林 真 子	東京医科歯科大学
P098	生体応用を目指した高機能セラミックス材料のナノ構 造解析に関する研究	坂 元 尚 紀	静岡大学
P099	生体応用のための卓越した機能を有するセラミックプ ロセッシングに関する研究	坂 元 尚 紀	静岡大学
P100	多孔性チタン膜を用いた新規細胞培養法の開発	向 阪 幸 彦	東北大学
P101	新規Ti-Ni-Hf高成形性形状記憶合金のコンビナトリアル 探索	櫻 井 淳 平	名古屋大学
P102	合金の機械特性評価に向けたマイクロ構造体の検討	澤 田 宗 興	立命館大学
P103	脱細胞化心膜の3次元化と石灰化による骨親和性人工 靭帯の構築	鈴 木 美 加	東京医科歯科大学
P104	窒素固溶を利用した磁気シールド金属材料の磁性アタ ッチメントへの応用	高 田 雄 京	東北大学
P105	窒素固溶による常磁性材料と強磁性材料の共存におけ る腐食挙動	高 田 雄 京	東北大学
P106	試作Ti-20%Ag合金鑄造体の表面解析	高 橋 正 敏	東北大学
P107	板状Ti-Ni形状記憶合金素子の座屈挙動に及ぼす変形速 度の影響	谷 片 暁	北九州市立大学
P108	第一原理計算によるTi-X(Pd,Pt,Au)合金のB19マルテンサ イト相の単結晶弾性率解析	寺 本 武 司	神戸大学
P109	生体適合性の高い厚膜磁石のMEMS応用	中 野 正 基	長崎大学

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所属
P110	噴霧熱分解法によるガン治療用クエン酸内包多孔質マグネタイト微粒子の合成	橋本 雅美	一般財団法人ファインセラミックスセンター
P111	MRIアーチファクトフリーAu基合金の開発	濱田 賢一	徳島大学
P112	Au基およびAg基マルテンサイト合金の不安定化に関する研究	松岡 由貴	奈良女子大学
P113	生体適合性を目指した3d遷移金属深赤色蛍光体の開発	松嶋 雄太	山形大学
P114	マイクロメッシュシートを用いた疑似生体組織の開発	水田 太郎	株式会社水田製作所
P115	超軽量生体用マグネシウム合金の力学特性改善	峯田 才寛	弘前大学
P116	チタン含有フェライトナノ粒子の合成と交流磁場中での発熱特性	宮崎 敏樹	九州工業大学
P117	生体親和性を有するアルミナ被服の低温合成	脇谷 尚樹	静岡大学
P118	ICP発光/質量同時分析用ドロップレット赤外線脱溶媒単一細胞試料導入システムの開発	太田 高志	東京工業大学
P119	<非公開>	松原 竜也	東京工業大学
P120	分光反射率スペクトル測定による出穂期におけるイネ高温登熟障害程度の推定	小川 敦史	秋田県立大学
P121	<非公開>	天川 修平	広島大学
P122	Ar/H ₂ 熱処理Si基板表面平坦化プロセスにおける水素濃度依存性に関する研究	井原 爽生	東京工業大学
P123	<非公開>	岩田 賢明	静岡大学
P124	<非公開>	Vuong Van Cuong	広島大学
P125	<非公開>	Vuong Van Cuong	広島大学
P126	バイオ・メディカル応用に向けたGaN薄膜LEDの開発と異種材料集積	荻原 光彦	株式会社フィルネックス
P127	<非公開>	北浦 守	山形大学
P128	シリコンカーバイド (SiC) 極限環境用集積回路とプロセス技術の研究	黒木 伸一郎	広島大学
P129	ナノ構造を用いた環境センサーの研究	高廣 克己	京都工芸繊維大学
P130	<非公開>	富永 依里子	広島大学
P131	<非公開>	中島 安理	広島大学
P132	High-Kを利用した4端子poly-Si TFTのpHセンサへの応用	原 明人	東北学院大学
P133	チャージポンピングEDMRを用いたシリコンMOSFET中のドナー検出	堀 匡寛	静岡大学
P134	カルコゲナイド系アモルファス半導体超格子の構造による物性制御	増澤 智昭	静岡大学
P135	放射線によるDNA損傷とトランジスタ特性変動の相関解明	松尾 直人	兵庫県立大学
P136	3次元power supply on chipのプロセス技術の開発	松本 聡	九州工業大学
P137	<非公開>	三島 理史	広島大学
P138	蛍光時間相関分光システム用超伝導ナノワイヤ光子検出器の設計	明連 広昭	埼玉大学

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所 属
P139	半導体製造原料ガスのテラヘルツ分光による分析 ～人体への影響の観点から～	安 田 新	大阪国際工科専門職大学
P140	Hf混晶化PtSiの2段階選択エッチングプロセスに関する 検討	山 岡 亮 太	東京工業大学
P141	フィードバック制御つきマルチガス高速温度制御プラ ズマジェットの開発	相 澤 駿 輝	東京工業大学
P142	表面プラズモンを励起する銀薄膜表面の大気圧低温プ ラズマ照射による親水化とポリマー薄膜層の形成	阿 部 晃 成	室蘭工業大学
P143	大気圧低温プラズマの水への照射による各種活性種の 生成	安 西 和 紀	日本薬科大学
P144	プラズマで生成した活性種が殺菌効果に与える影響に 関する研究	大 澤 泰 樹	東京工業大学
P145	誘電体バリア放電プラズマを用いた大流量空気浄化装 置の開発	徐 茂	東京工業大学
P146	<非公開>	柳 川 由 紀	千葉大学
P147	熱アシストマルチガスプラズマ処理を用いたゴム材料 の接着性の向上	柳 井 優 作	東京工業大学
P148	低温大気圧マルチガスプラズマを用いた表面処理によ るレジンセメントとジルコニアの接着強度の向上	依 田 信 裕	東北大学病院
P149	COOH Functionalized Zinc Phthalocyanine for Photodynamic Therapy	Tamara Potlog	Moldova State University
P150	セルベース・ドラックリポジショニングのためのマイク ロデバイスの開発	篠 原 寛 明	富山大学
P151	シアノバクテリアの窒素飢餓応答と細胞の増殖、光合成 生産との関係	小 林 康 一	大阪府立大学

口頭発表

完全合成材料による「エレクトロニクスフリー」な人工膵臓の開発

Development of totally synthetic and “electronics-free” artificial pancreas

松元亮^{1,2}・Chen Siyuan^{1,2}・宮崎 拓也^{1,2}・伊藤 美智子^{1,2,3}・Kevin Barthelmes^{1,2}・松本裕子^{1,2}・
金井紗綾香^{1,2}・池原清^{1,2}・諸岡由佳¹・木村 真一郎³・田中都³・菅波孝祥^{2,3}・宮原裕二¹

¹東京医科歯科大学 生材研, 産業総研, 名古屋大学 環医研

1. 研究目的

我々は、生体由来材料や機械を一切使用せず、水溶性高分子ゲルによる自律型のインスリン供給機構を実証してきた^{1,2}。利点として、分子レベルのフィードバック機能による低血糖の回避、完全合成系であるが故の高安定性と低免疫原性、極めて迅速な（秒単位の）応答性、静注針や埋め込みデバイスなど既存技術との親和性等が挙げられる。これまでに皮下または皮内挿入技術との融合デバイス化を考案し、小・中動物でのバリデーションを進めてきた。その最新成果について報告する。

2. 研究成果

第一世代の「カテーテル融合型デバイス」³、第二世代の「中空糸融合型デバイス」⁴により、それぞれ、健常および糖尿病モデルマウス、同ラットに対する安全性、治療効果、急性応答性、特異性等、週単位の持続・耐久性等を実証してきた。後者ではさらに、糖尿病の範疇にとどまらず、近年「万病の元」として注目される「食後高血糖」に対する有効性を“非機械型”として初めて実証した。マイクロニードル型では、「水中で2ヶ月以上安定、かつ秒単位の急性応答性と週単位の持続性とを両立」する前例のない技術を開発した⁵⁻⁸。さらに、皮膚刺入性、放出特性、作製効率を高次に満足する製造法を開発し、共同研究先の国内医療機器メーカーにおいて量産化へ向けた課題抽出作業を進めている。

<今後の展望>

本邦では、入浴習慣等の生活様式、文化的背景から、インスリンポンプ使用（機械の装着）に対する心理的抵抗が高く、実際、1型糖尿病患者における使用率は先進国の中で最も低水準である。2型糖尿病患者における使用率はさらに低いが、予防医学的、さらに医療経済的な観点からも長期的な血糖値管理の厳格化が望まれる。インスリン治療が絶対適応の1型糖尿病に加えて、肥満を背景に急増する2型糖尿病や境界型（国内だけで2,000万人超）、さらには20年以内に訪れる中、印、アフリカ地域における爆発的な患者増加も見据え、安全、安価、均質化の要請に応える医療技術の創出にも繋げていきたい。2021年11月に全国200名の臨床医師を対象に本技術に関するインターネットアンケートを実施した結果、4割程度の医師が、「本製品の発売後、経口血糖降下薬からインスリン療法に移行するタイミングが早まり」、「経口血糖降下薬との併用等を通じて2型糖尿病の治療方針に一定の影響を与える」と回答した。低コストで装着時の心理的負荷の低いデバイス技術が完成すれば、昨今「万病の元」として注目される「血糖値スパイク=食後高血糖」のような糖尿病患者以外のユーザーにも受け入れられる可能性があるものと考えている。

3. 参考文献

- 1) Kataoka, K. et al. *J Am Chem Soc* 120, 12694-12695 (1998).
- 2) Matsumoto, A., et al. *Angew Chem Int Ed* 51, 2124-2128 (2012).
- 3) Matsumoto, A., et al. *Sci. Adv.* 3, 11, eaaq0723 (2017).
- 4) Matsumoto, A., et al. *Commun. Biol.* 3, 313 (2020).
- 5) S. Chen, et al., *Adv. Funct. Mater.* 29, 1807369 (2019).
- 6) S. Chen, et al., *ACS. Biomater. Sci. Eng.* 5(11), 5781-5789 (2019).
- 7) S. Chen, et al., *ACS Appl. Polym. Mater.* 2(7), 2781-2790 (2020).
- 8) S. Chen, et al., *Gels* 8(2), 74 (2022).

接着に関する最近のトピック

Some Recent Topics Regarding Adhesion Technology

東京工業大学 未来産業技術研究所, 佐藤千明

1. はじめに

接着剤は古くから使用されている接合手段であり、その歴史も長い。ただし“糊付け”のイメージが強く、他の接合手段、例えば溶接や機械的締結と比べて強度的に弱い接合と認識されてきた。しかし、近年の高分子化学の進歩に伴い接着剤も強力になり、この前提は覆りつつある。本講演では接着技術に関する最近のトピックスについて解説する。

2. 接着技術に関する最近の動向

2. 1 接着剤の進歩

最初の合成高分子であるペークライトの発明から一世紀が経過し、多くの接着剤用高分子材料が開発されている。近年では極めて高強度の接着剤や、短時間で硬化する接着剤、並びに特殊な機能を有する接着剤が登場している。このため、他の接合手段を置き換えつつあり、自動車や航空機の構造にまでその適用が広がり始めている。例えば、最近の高強度エポキシ接着剤には、接合強度が50MPaを超えるのもあり、1 cm²の接着面積で500kgの荷重伝達が可能である。これは軽自動車が吊るせるほどの強度である。

2. 2 接合部設計技術の進歩

ただし、接着接合部には劣化の問題があり、マージンを見込んだ設計が必要になる。例えば、接合部が高温多湿環境に曝される場合、その強度は大幅に低下する。このため、20を超える高い安全率が接着接合部に対して適用されてきた。言い換えるなら、1 cm²の接着面積で伝達可能な荷重は25kgとなる。ただし、これは接着剤の実力を大幅に過小評価している。

したがって、接合部の合理的な設計には、劣化を正しく予測し強度評価に結び付ける手法が必要である。最近では接着接合部の劣化に関する知見、並びにその評価法も充実してきており、有限要素法などのコンピュータシミュレーションの進歩と相まって、劣化を考慮した強度予測が行えるようになっていく。

2. 3 周辺技術の進歩

接合部の健全性を確保するには、その検査手法が必要不可欠である。しかし、接着に関しては有効な手段があまり存在していなかった。近年、この状況が劇的に改善しつつある。接着接合の場合、検査の対象は被着体表面の接着適合性と接合部の欠陥の有無である。前者は接着工程の前に、後者は後に実施される。近年では、被着体表面の接着適合性検査法として、被着体表面の表面エネルギー分布や汚染物質の分布を非接触に計測できる手法が開発されており、実際に使用され始めている。また、接合部の欠陥の有無についても、サーモグラフィーやレーザー超音波など、広い領域を高速に検査可能な手法が登場している。これらの技術の普及により、接着接合部の信頼性が大幅に向上しつつある。

3. おわりに

このように適用分野が広がりつつある接着技術のなかでも、重要度が増しつつあるのが医学・歯学系用途である。また、接着剤の生体適合性や速硬化性、並びに温湿度下での耐久性が問題になっている。佐藤自身も、今後、この分野の研究者とより深い交流や協力を実施させていただきたい。関係各位のご高配を賜りたく、お願い申し上げる次第である。

広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所共同研究成果

Research Results in Research Institute for Nanodevice and Bio-Systems, Hiroshima University

広島大学 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 寺本章伸

1. 概要

2016年に始まった生体医歯工学共同研究拠点形成事業は本年度で拠点形成事業が終了する。来年度からの拠点の活動が認められた。2021年度の広島大学を中心とした共同研究数は45件であり、さらに活発な共同研究活動を行っていく所存である。本稿では、広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所の代表的な共同研究活動について挙げるとともに、マイクロ波インパルスレーダー方式による非侵襲ポータブル乳癌早期検出システムとAIによる大腸がん診断支援のためのNICE/JNET所見分類に基づく画像解析システムについて述べる。

2. 研究成果

2. 1 共同研究

広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所では半導体技術を基盤として医歯工学の連携研究を行っている。以下、その例を列挙する。医療で使われる中性子線治療時のモニタリングを行う為に、ワイドバンドギャップであるSiCの特性を活かし、その集積回路を実現する研究を量子科学技術研究開発機構と産業技術総合研究所とともに行っている¹⁾。生体を観察する上で、しなやかに形状が変わるデバイスは有用である。簡便に有機ナノサイズデバイスを作製するために、有機電子線レジストにフレーレンを混合させて電気伝導性を持たせた²⁾。バイオメディカル応用が可能で小型化・薄型化に特長を発揮するナノ平坦表面接合技術を使い、GaN薄膜LEDを母材基板から剥離し異種基板上に集積化する技術の開発を(株)フィルネックスと行っている³⁾。今後もこのような研究活動を続けるとともに、広島大学医系科学研究科(歯)、東京工業大学と遠隔歯科チェアの開発、東北大学、川崎医科大学、オー・エッチ・ティー(株)と2次元容量センサ、AIを用いた診断技術の開発も行っていく。

2. 2 非侵襲ポータブル乳癌早期検出システム

東京医科歯科大学、東京工業大学、東京都市大学、広島工業大学、呉工業高等専門学校、天津大学と共同で半導体集積回路を基盤とするマイクロ波インパルスレーダー方式による非侵襲ポータブル乳癌早期検出システムを世界で初めて開発した⁴⁻⁶⁾。本装置を用いて、臨床試験を広島大学病院、東京医科歯科大学附属病院で実施した結果、広島大学病院、東京医科歯科大学附属病院におけるパイロット臨床試験で感度100%を達成した⁷⁻⁸⁾。現在、広島大学病院で特定臨床試験を実施し、結果を解析中である。

2. 3 大腸がん診断支援のためのNICE/JNET所見分類に基づく画像解析システム⁹⁻¹³⁾

名古屋工業大学、広島大学病院、JR広島病院、並びに、日本ケイデンス・デザイン・システムズ社との研究チームで、大腸NBI (Narrow Band Imaging) 拡大・非拡大内視鏡にて、腫瘍性病変および非腫瘍性病変の識別と腫瘍性病変の病理組織診断を反映するコンピュータ診断に適した客観的指標を提示する診断支援システム (CAD) を開発した。本CADシステムでは、拡大内視鏡のためのJNET (The Japan NBI Expert Team) 所見分類と非拡大内視鏡のためのNICE (NBI International Colorectal Endoscopic) 所見分類の両方に適用している。また、診察室でのリアルタイム内視鏡診断支援のためのプロトタイプシステムをFPGA上に実装することで、秒間60コマで16領域を同時認識できる性能を達成している。

3. 参考文献

1) S-I. Kuroki, et al., Mat. Sci. Forum, 858, 864 (2016). 2) A. Nakajima, et al., Sci. Rep., 7, 4306 (2017). 3) M. Ogihara, et al., ECTC, 1703, (2020). 4) H. Song, et al., Sci. Rep., 7, 16353 (2017). 5) H. Song, et al., IEEE Trans. Instrum. Meas., 69, 9586 (2020). 6) T. Kikkawa, et al., IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst., 14, 1333, (2020). 7) S. Sasada, et al., J. Med. Imaging, 5, 025502 (2018). 8) M. Adachi, et al., Diagnostics, 12, 27 (2022). 9) Y. Okamoto, et al., J. Gastroenterol. Hepatol., 37, 104 (2022). 10) M. Odagawa, et al., IEICE Trans. Fundamentals, E104-A, 691 (2021). 11) M. Odagawa, et al., IEICE Trans. Fundamentals, E105-A, 58 (2021). 12) D. Katayama, et al., ITC-CSCC, 158 (2021). 13) R. Michida, et al., ITC-CSCC, 158 (2021).

特別招待講演

mRNA創薬の過去・現在・未来

Development of mRNA medicines and vaccines

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 位高 啓史

mRNA医薬・ワクチンは、COVID-19ワクチンとして初めて実用化された新しい医薬品モダリティである。mRNAという「情報」を投与してクシリを体内で産生させるという、これまでと異なった開発プロセスに基づく医薬品であり、創薬を根底から変化させるインパクトがある。最大の特徴は、核酸配列を変えるのみで、あらゆるタンパク質に対応可能であることで、その潜在的な適応医学領域は無敵大と言える。

現在承認されているのはCOVID-19に対するワクチン3種のみであるが、これ以外に既に40を超えるmRNAワクチンのパイプラインが走る。mRNAワクチンの特徴のひとつは、液性免疫だけでなく、細胞性免疫も誘導可能となることである。新型コロナウイルスワクチンでも、中和抗体活性だけでなく、T細胞応答が重要な役割を果たす報告がなされているが、細胞性免疫は特にがんワクチンへの応用においても本質的に重要な点である。

一方、治療用mRNA医薬としては、phase II以上に進んだものは、心血管疾患に対する血管内皮増殖因子(VEGF-A) mRNA、および嚢胞性線維症に対するCFTR mRNAの2件のみである。まだこれからの分野であるが、どのようなタンパク質でもコードすることができるmRNAの特徴を生かして、今後多くの疾患に対する創薬が期待される。

本研究室ではこの治療用mRNA医薬を中心として研究を進めており、変形性関節症治療を目的とした軟骨誘導性転写因子RUNX1 mRNA投与¹⁾は、近く臨床試験開始を予定している。また脳疾患治療に対する取り組みも進めており、脳由来神経栄養因子BDNF²⁾を治療因子の第一候補として、製薬企業と共同のプロジェクトをスタートした。その他多くの標的組織・臓器に対するmRNA投与、疾患・外傷モデル動物に対するPOCを取得した³⁻⁷⁾。また基礎的な技術開発として、mRNAの免疫原性制御⁸⁾、タンパク質翻訳の細胞選択的制御(投稿中)などを目指したmRNA分子設計、mRNAの安全・効率的な送達に向けたDDS開発⁹⁻¹¹⁾、また関節疾患に対する創薬と連動して、ラマン分光法を用いた軟骨の分子診断手法の開発¹²⁾等にも取り組んでいる。

本講演では、mRNA創薬のこれまでの歴史・経緯を概説した上で、本研究室での成果を含めてmRNA創薬の現状を概説し、今後の課題や方向性について議論できればと考えている。

参考文献

- 1) Aini H, et al. Scientific reports 2016, 6: 18743.
- 2) Fukushima Y, et al. Biomaterials 2021, 270: 120681.
- 3) Matsui A, et al. Scientific reports 2015, 5: 15810.
- 4) Lin, CY, et al. J Control Release 2016, 235: 268-275.
- 5) Crowley ST, et al. Molecular Therapy - Nucleic Acids 2019, 17: 465-476.
- 6) Lin CY, et al. Mol Ther Nucleic Acids 2019, 16: 162-171.
- 7) Oyama N, et al. Pharmaceutics 2021, 13: 1810.
- 8) Uchida S, et al. Biomaterials 2018, 150: 162-170.
- 9) Uchida H, et al. J Am Chem Soc 2014, 136: 12396-12405.
- 10) Uchida H, et al. J Am Chem Soc 2016, 138: 1478-1481.
- 11) Uchida S, Micromachines 2020, 11: 426.
- 12) Pezzotti G, et al. Materials Today Bio 2022, 13: 100210.

医療機器開発：シーズのインキュベーションから社会実装への道

Roadmap of medical device development - How to incubate your seeds to social implementation

東北大学大学院歯学研究科 佐々木 啓一
 東北大学理事・副学長（共創戦略・復興新生担当）

1. はじめに

演者は、東北大学大学院歯学研究科所属の教員であり、歯科医師である。生体医歯工学共同研究拠点には、東京工業大学未来産業技術研究所との共同研究を通して関わってきた。その他にも、多くの工学系、材料系の研究者らとの異分野融合研究のもと歯科医療材料、機械の開発に携わり、本拠点が目的とする生体医歯工分野の先進的共同研究の推進による生体材料、医療用デバイス、医療システムなどの実用化を目指した研究を行ってきた。その中のいくつかは産学連携、産学官連携プロジェクトとして推進し、製品として上市したものもあり、また医療機器都市の承認申請済みのものも数件ある。

そこで本講演では、シーズの実用化を目指すうえで工学系研究者が留意すべき事項について、私の少ない経験からではあるが実際の事例を通して解説する。

2. 生体材料、医療用デバイス、医療システムの実用化を目指すうえでのポイント

AMEDが出している医療機器開発のステージを図1. に示す。基礎研究から応用研究へ進み、そこで製品開発をほぼ完了し、その先に非臨床研究、治験、臨床研究が来る道筋が簡潔に記されている。しかし現実的には、成功に至るための多くのハードルがある。これらを乗り越えるための大きな要素は、開発者の強い意志と、研究体制の整備、プロジェクトチームの構成であろう。

図2. は、私が意識しているフローである。社会実装を目指す場合に、まずはシーズのフィージビリティの見極めが重要である。ここではシーズの先進性ととも、社会のニーズ、マーケットを理解している、いわゆる目利きが存在するか、否かが大きな要素となる。そのためには医療側の研究者、企業等との連携を当初から考えるべきである。また応用研究、非臨床研究を進める際には、将来の臨床研究、そして承認申請を鑑みた研究計画が必要で、これには早期からの橋渡し研究拠点、臨床研究中核病院等との連携が望まれるところである。プロパーな人々との繋がること大切である。

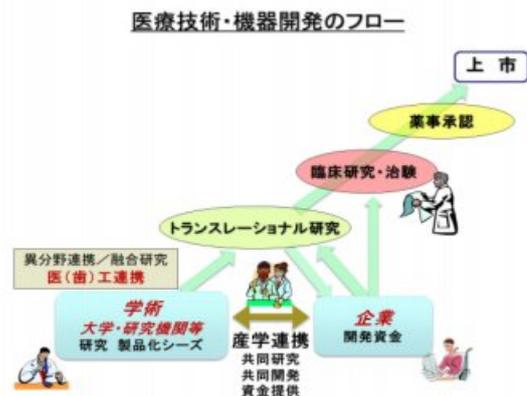
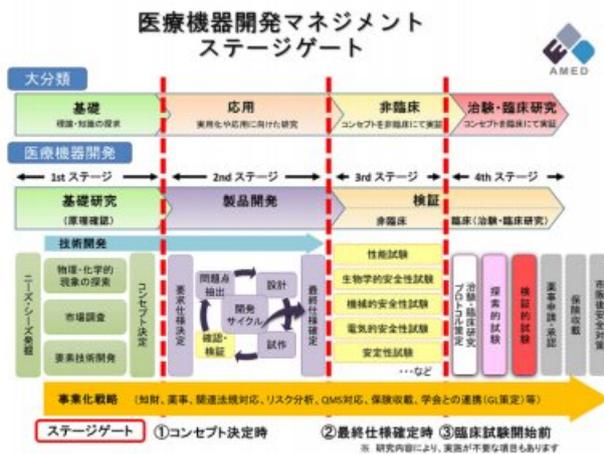


図1. 医療機器開発マネジメントステージゲート

図2. 医療技術・機器開発のフロー図

3. 参考文献

- 1) 佐々木啓一：歯科の最新テクノロジー，スマートフォンを用いた歯周病発見AIアプリの開発，DENTAL DIAMOND 44 (12) 106-111, 2019
- 2) 佐々木啓一：我が国発 骨再生のフロンティア アカデミアからの新たな医薬品・材料開発，歯界展望 131(5) 858-861 2018

ポスター発表

オンチップ細胞機能制御プラットフォーム

A Microfluidic Platform for On-Chip Regulation of Cellular Functions

豊橋技術科学大学 機械工学系

柴田隆行, 服部光治, 手島(石井)美帆, 岡本俊哉, 永井萌土

東京工業大学 未来産業技術研究所 初澤 毅

1. 研究目的

細胞への遺伝子導入技術は、高度先進医療技術および革新的医薬品開発における基盤技術として重要な役割を担っている。本研究では電気穿孔法による遺伝子導入に着目し、マイクロ流路デバイス上で油中水滴内への細胞の封入および細胞への電気刺激（電圧印加）を連続的に行うオンチップ微小液滴電気穿孔システムの開発を行っている（図1）。前報¹⁾では、双極性パルス電圧（10 kHz）印加条件下においては、長時間（～1 h程度）の実験においても電極表面にDNAなどの付着物が堆積せずに安定した電気穿孔プロセスが可能であることを明らかとした。本報では、ヒト胎児腎細胞（HEK293）への緑色蛍光タンパク質（GFP）の遺伝子導入実験を行い、双極性パルス電圧印加条件の影響を検討した。

2. 研究成果

2. 1 マイクロ液滴電気穿孔プロセスの概要

液滴電気穿孔実験には、シリコン樹脂（PDMS）製のマイクロ流路デバイス（流路幅50 μm 、高さ27 μm ）を使用した（図2）。図に示すように、リフトオフ法によってガラス基板上にPt/Ti薄膜（100 nm/10 nm）の微小電極対（電極幅50 μm 、電極間隔40 μm ）を作製し、PDMS流路デバイスとプラズマ接合した。なお、電気穿孔実験では、液滴長さ150 μm 程度、液滴形成頻度5～10 Hzの範囲に調整した（図1参照）。

2. 2 HEK293細胞へのGFP遺伝子導入実験

図3(a)にGFPをコードしたプラスミドDNA（500 ng/ μL ）をHEK293細胞へ導入したときの結果を示す。双極性パルス電圧 $\pm 10\text{ V}$ （10 kHz, Duty比50%）で電気穿孔を行い、3日間培養した後の蛍光顕微鏡写真である。緑色の蛍光を呈する細胞が確認され、GFP遺伝子が発現していることがわかる。図(b)は電圧を印加した電極対の数と遺伝子導入効率および細胞生存率の関係を示したものである。1組の電極対にのみ電圧を印加した条件では、GFP遺伝子発現確率17%、細胞生存率91%となった。一方、2組の電極対に電圧を印加した条件では、GFP遺伝子発現確率が39%と大幅に向上した。しかし、細胞生存率が17%まで低下し、細胞へのダメージが大きいことがわかる。同様に、3組、4組の電極対では、高いGFP遺伝子発現確率を示すものの細胞生存率が10%以下まで低下した。

3. 参考文献

- 1) 日比野直也ほか, 令和2年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会 (P3-07)

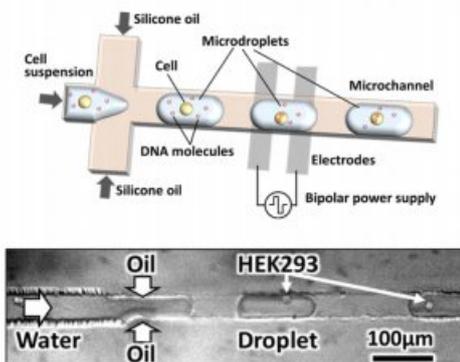


図1 マイクロ液滴電気穿孔の原理

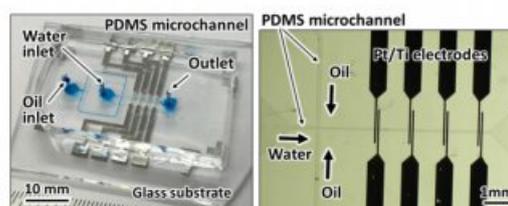


図2 マイクロ流路デバイスと電極対の拡大写真

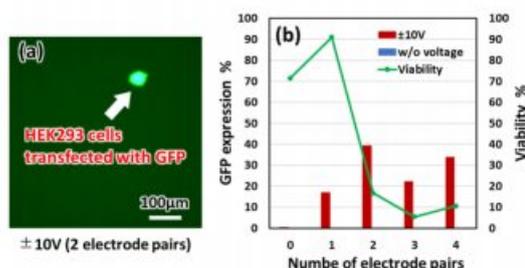


図3 HEK293細胞へのGFP遺伝子導入実験（電気穿孔に使用した電極対の数の影響）

Effect of membrane potential on action of cell-penetrating peptides and antimicrobial peptides in single giant unilamellar vesicles and single bacterial cells

(A) Shizuoka University, Farzana Hossain, Md. Mizanur Rahman Moghal, Md. Mamun Or Rashid, Masahito Yamazaki, (B) Jahangirnagar University, Md. Zahidul Islam

1. Purpose of research

Membrane potential plays various key roles in live bacterial and eukaryotic cells. So far, the effects of membrane potential ($\Delta\phi$) on action of cell-penetrating peptides (CPPs) and antimicrobial peptides (AMPs) have been examined using large unilamellar vesicles (LUVs), but it is difficult to reveal their mechanisms [1]. On the other hand, previously we have developed the single giant unilamellar vesicle (GUV) method to reveal the elementary processes of interactions of these peptides with vesicle [2]. In this project, we have developed a new single GUV method using confocal laser scanning microscopy to investigate the effect of $\Delta\phi$ on action of CPPs and AMPs, and using this method we examined the action of lactoferricin B (LfcinB) [3], transportan 10 (TP10) [4], magainin 2 (Mag) [5], and LfcinB (4-9) [6]. We also investigated the effect of $\Delta\phi$ on the action of these peptides on single live *E. coli* cells and spheroplasts obtained from *E. coli* cells.

2. Results and Discussions

First, we developed the method to prepare GUVs with $\Delta\phi$ using K^+ concentration difference [3,4], and measured $\Delta\phi$ by analysing the fluorescence intensity of the GUV membrane (i.e., rim intensity) of $\Delta\phi$ -sensitive fluorescence dye [4]. Using the GUVs containing LUVs or small GUVs, we found that the rate of the entry (i.e., the fraction of entry at 6 min) of fluorescent probe-labeled TP10 (CF-TP10) into the GUV lumen without pore formation increases with increasing negative $\Delta\phi$ [4]. The rim intensity due to CF-TP10 increases with negative $\Delta\phi$, indicating that $\Delta\phi$ elevates the CF-TP10 concentration in the inner leaflet of the GUV.

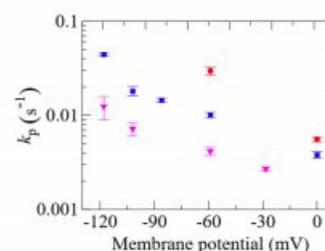
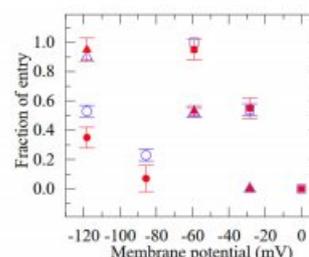
The rate constant of LfcinB-induced local rupture of single GUVs comprising *E. coli* lipid increased with increasing negative $\Delta\phi$ [3]. LfcinB also induced rapid leakage of calcein from the cytosol of single *E. coli* cells and spheroplasts, but the H^+ -ionophore CCCP, which can induce the dissipation of $\Delta\phi$ in cells, suppressed this leakage. These results indicate that negative $\Delta\phi$ has a vital role in LfcinB-induced local rupture of GUVs and rapid permeabilization of *E. coli* plasma membrane. The rate constant (k_p) of Mag-induced pore formation in single GUVs increases with negative $\Delta\phi$ [5]. CF-Mag locates in the outer leaflet before pore formation, and its concentration increases with negative $\Delta\phi$, which agrees with the theory. This result explains the $\Delta\phi$ -induced increase in k_p .

Low concentrations (0.2–0.5 μM) of fluorescent probe-labeled LfcinB (4-9) (Rh-LfcinB (4-9)) does not enter single GUV lumen, but negative $\Delta\phi$ induces significant entry of Rh-LfcinB (4-9) to the single GUV lumen without pore formation, and the rate of peptide entry into the GUV lumen increased with increasing negative $\Delta\phi$ [6].

These results indicate that the new single GUV method and single cell methods provide valuable information on the elementary processes of the effects of $\Delta\phi$ on action of AMPs and CPPs.

3. References

- 1) M.M.R. Moghal et al. Biophys Rev, 12, 339 (2020), 2) M.Z. Islam et al., Phys. Chem. Chem. Phys., 16, 15752 (2014), 3) F. Hossain et al., J. Biol. Chem. 294, 10449 (2019), 4) M.M.R. Moghal, M.Z. Islam et al. Biophys J, 118, 57 (2020), 5) M.M. Or Rashid et al., BBA-Biomembranes, 1862, 183381 (2020), 6) F. Hossain et al., J. Bacteriol., 203, e00021-21 (2021).



象牙細管封鎖処理が象牙質透過性に及ぼす影響

Effect of sealing of dentinal microtubules on dentin permeability

東北大学大学院歯学研究科歯内歯周治療学分野 石幡 浩志, 山田 聡
東京工業大学科学技術創成研究院未来産業技術研究所 小山 二三夫

1. 研究目的

多くの人々が経験する歯の不快な感覚を伴う象牙質知覚過敏症(Dentine Hypersensitivity; DH)の原因は諸説あるが、歯肉退縮等により口腔に露出した象牙質表面において、象牙質の液透過性が亢進している場合、外部からの温度や浸透圧による刺激で象牙細管内液の移動速度が変化し易いためとする説が有力である。このため、歯科におけるDH症状の解消には、象牙質表面に開口した象牙細管を封鎖し、象牙質の透過性を抑制する治療法が普及している。

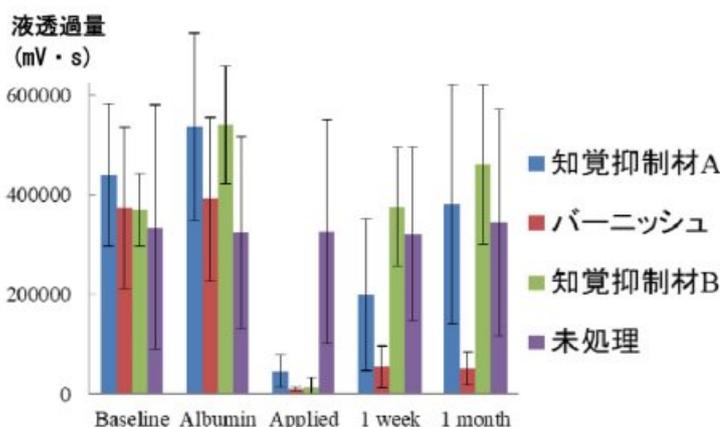
一方、DH療法は常に奏功するとは限らない。象牙質の露出度合いが症状と相関することが無いなどDHは根本的原因を含め、治療法の作用機序などが完全に解明されておらず、特に0.5~2 μ mの微細な細管が、歯髄から歯の表面まで貫通する特有の構造をもつ象牙質の生理学的様相は、口腔内環境との相互作用を含め調査の途上にある。

そこで本研究では、表面に象牙細管が開口した試料に、DH治療材およびパーニッシュによる処理を適用した際の、象牙質透過性の変化について時系列的に計測を行い、その効果について検証した。

2. 研究成果

齶蝕や修復処置を受けていない抜去歯より、細管構造を含む厚さ1mmの象牙質ディスク36個を生成、これら4群とし、2種の液状DH治療材適用、パーニッシュ処理および未処理群とした。各種処理前において、生活歯に含まれる象牙細管内液を想定し、3%ウシアルブミン溶液に浸漬した。処理前(Baseline)、アルブミン浸漬(Albumin)、処理直後、水中保存1週間後、1ヶ月後において各試料の透過性を計測した。計測法はPashleyのSplit Chamberを改変し、片側のChamberに透明ガラスの窓を有する化学発光検知用セルを用いた。スライス試料をはさんで歯髄側の象牙細管開口面に対し化学発光試薬(0.02%ルミノール+1%水酸化ナトリウム溶液)、一方の歯冠側に発光トリガー液(0.3%過酸化水素+1%フェリシアン化カリウム溶液)を充填した。トリガー側Chamberを加圧、試料を透過したトリガーにより発するルミノール化学発光を、チャンパーの窓際に設置したフォトダイオード(S6204:浜松フォトニクス)で検知し、加圧時間中における出力電圧を加算した値(mV \cdot s)を発光量とした。化学発光検知部を暗箱に封入し、プログラマブルシーケンサー(KV-700: Keyence)にて装置の自動制御した。

象牙質表面処理各群は処理直後に著明な液透過量の低下を示したが、うち液状知覚抑制材処理後の2群では、1週間および1ヶ月後に液透過性の回復が見られた。一方、パーニッシュ処理群は処理1ヶ月後においても液透過性は抑制されていた。未処理群の液透過性に変化は見られなかった。DH症状抑制に効果的とみられパーニッシュ処理は、回転砥石状ポイントによる研磨が必要で、歯面全てをカバーするのは困難だが、その適用法の工夫には意義があると思われる。



機能性高分子ヒドロゲル表面の細胞接着特性評価

Evaluation of Cell Adhesion Characteristics on the Functional Hydrogel

宇都宮大学工学部 基盤工学科, 岸田明泉那, 高橋実鈴, 奈須野恵理, 加藤紀弘
東京工業大学 科学技術創成研究院 未来産業技術研究所, 柳田保子

1. 研究目的

水で膨潤したヒドロゲルは細胞培養や微生物培養の支持担体として多くの利点を有する。細胞の存在空間を適切に制御する細胞配置技術は生体組織の模倣構造を再現する基盤技術となる。マイクロ流体デバイスを用いることで、多様な形状、表面特性を有するヒドロゲルが調製可能である。本研究ではマイクロ流体デバイスの同軸フローを利用して、数百から数千本のミクロンサイズのヒドロゲルフィラメントを同時合成する連続紡糸法を提案し、その汎用性について多様な高分子を用いて試験する。本手法では二種類の高分子からなるブレンド水溶液を二相共存状態とすることで異種高分子の会合体を形成させ、流れ場におけるせん断で流れ方向へ伸張変形させる。この動的に形成した繊維構造をデバイスのSheath flowと接触させ、架橋試薬との瞬時の反応により固定する。今年度は、ヒト肺基底上皮腺癌細胞 A549の接着性を試験し、細胞接着に適する表面構造をスクリーニングした。

2. 研究成果

2. 1 タンパク質/多糖ハイブリッドゲル繊維の構築

同軸二重管デバイスを用いて、アルギン酸 (Alg) などの多糖とカゼインミセル (SA) を用いて構築した水性二相溶液からのゲル繊維の紡糸条件を明らかにし (図1)、ヒト肺基底上皮腺癌細胞 A549の接着性を試験した。Alg/SA混合溶液に形成するAlg-SA会合体の重量平均分子量、重量平均分子半径をサイズ排除クロマトグラフィーカラムを用いたHPLC 多角度光散乱 (Multi angle light scattering: MALS) 解析により評価し、マルチコア構造を有するゲルフィラメントの形成機構を考察した。

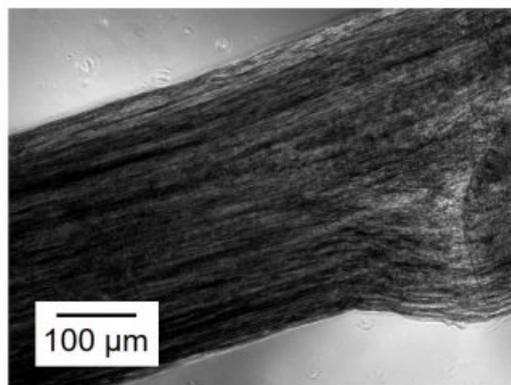


図1 流れ場のせん断を利用してAlg/SA二相水溶液から形成したAlgゲルフィラメントのバンドル構造。

2. 2 マルチコア構造を有するゲル繊維形成機構

ポリビニルアルコール (PVA)、アクリルアミド誘導体ポリマー、Algなどのポリマー相分離溶液から同軸二重管デバイスを用いて紡糸したゲル繊維がマルチコア構造を形成する条件を明らかにし、プレゲル溶液の粘性解析、形成したポリマー会合体の粒径分布、標識ポリマーの合成とそれを用いたゲルフィラメント合成試験を実施し、ゲル繊維内部が紡糸溶液の流れ方向と平行にフィラメント状に分断されたマルチコアとなる作用機構を解析した。

3. 参考文献

- 1) Y. Takayama and N. Kato, *Langmuir*, 44, 13352 (2018).
- 2) N. Kato, K. Nagayoshi, Y. Takayama, and E. Nasuno, *Int. J. Biol. Macromol.* 128, 304 (2019).
- 3) S. Fukushima, Y. Takayama, E. Nasuno, Y. Yanagida, and N. Kato, *Macromol. Mater. Eng.* 2000586 (2020).
- 4) Y. Takayama, L. Matějka, and N. Kato, *Carbohydr. Polym.* 234 115880 (2020).

組織染色画像の機械学習による脱細胞化組織の分類と評価に関する研究

Classification and evaluation of decellularized tissues by deep learning histologically

東京医科歯科大学生体材料工学研究所, 木村剛, 橋本良秀, 岸田晶夫

芝浦工業大学システム理工学部, 中村奈緒子

東北工業大学大学院工学研究科, 松田直毅, 鈴木郁郎

1. 研究目的

脱細胞化組織は移植材料や再生医療の足場材料, 創傷治療用材料などとして用いられている。脱細胞化を組織切片染色像の観察や残存DNA定量で評価することが多い。それぞれ一長一短があり, 特に, 染色像の観察では, 染色の手技により差異が生じること, 評価者の主観に委ねられていることが問題である。本研究では, 深層学習を用いて脱細胞化を客観的に判断する方法を開発すること, 脱細胞化組織の評価結果を可視化することを目的とし, 未処理組織と脱細胞化組織の分類, 脱細胞化の度合いの客観的評価, 評価結果のヒートマップ表示を行った。

2. 研究成果

2. 1 深層学習を用いた脱細胞化組織の分類

ブタ大動脈の未処理組織とHHP脱細胞化組織, SDS脱細胞化組織を作製した。組織切片をヘマトキシリンエオジン (HE) 染色像を取得し, 学習画像と評価画像として用いた。本実験では機械学習において畳み込みネットワークのAIであるAlexnetを使用した。元のAI(Alexnet)に学習と学習の評価を行い, 学習済みAIを取得した。その後, 学習済みAIで学習染色像とは異なる染色像を評価し, 未処理組織と脱細胞化組織の二分類と三分類を行い, 分類精度であるAccuracyを求めた。Accuracyは, 全体の画像数のうちの正しく分類された画像数の割合として得た。機械学習を用いた脱細胞化組織の分類について未処理組織と脱細胞化組織の二分類では95%以上の高い精度を示し, 三分類で精度が低下したものの94.05%を示し, 動脈画像で学習したAIによる未処理角膜とHHP脱細胞化組織の分類も94%と高いAccuracyで分類できた。

2. 2 脱細胞化組織の評価結果を可視化

二分類によって精度が確認されたAIを用いて未処理組織, HHP脱細胞化組織, SDS脱細胞化組織の各一枚の染色像を評価させ, ヒートマップ表示した。脱細胞化の度合いを濃淡で表し, 薄いほど脱細胞化度合いが高い。未処理組織では全体的に濃い色であり, HE染色像と一致して内腔側の細胞が少ない部分は脱細胞化組織と判別された。HHP脱細胞化組織のヒートマップは全面にわたり薄い色で表され, 斑なく脱細胞化が可能であることが示された。SDS脱細胞化組織のヒートマップの大部分は薄い色であるが, 染色像の中膜で未処理組織と判断された部分があった。しかし, HE染色像上の該当する部分では細胞がほとんど観察されなかった。これはヒトには判断できない部分をAIが判別しているのではないかと考えられる。

以上のように, 本研究では, 脱細胞化組織の染色像を機械学習することで, 脱細胞化組織と未脱細胞化組織の区別ができ, また, 脱細胞化方法の違いも判別できた。本評価法より脱細胞化に関して客観的な判別が可能であることが期待できた。

3. 参考文献

- 1) M. Kobayashi, M. Ohara, Y. Hashimoto, N. Nakamura, T. Fujisato, T. Kimura, A. Kishida, Plos One, 16(5), e0246211 (2021).

超微細孔フィルタを用いたケガニ養殖手法の確立

The development of the aquaculture method for Horsehair crab by using the ultra-micro pore filter

東京理科大学 教養教育研究院 北海道・長万部キャンパス教養部, 竹内 謙
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生体機能修復研究部門
バイオデザイン分野, 池内 真志, 木村 雄亮

1. 研究目的

北海道におけるケガニの年間漁獲量は、1950年代には約25,000トンあったが、その後、減少しはじめ、現在、約2,500トンで推移している。我々は、資源回復を目指し、ケガニ養殖の研究を行って来た。孵化後のケガニの幼生ゾエアは、海水中を浮遊しつつ脱皮を繰り返し、メガロパとなり着底する。その後、漁獲可能サイズに成長するまでに約7年を要する。ケガニの養殖を困難にしている要因は、その生育期間の長さも含めいくつかある。その中でも、浮遊しているゾエアが沈降着底し、底部からの細菌感染で死亡することで、生残率が1%以下となることも大きな問題である。着底を防ぐために海水を攪拌する試みは、これまでも行われてきた。しかし、ケガニのゾエアは、水流の速度が大きいと摂餌ができなくなり、餓死する傾向があるため、この攪拌による着底防止は困難を伴う^{1,2)}。そこで本研究では、水流を発生させずとも、ゾエアの安定生育を可能とする超微細孔フィルタの開発を試みている。開発は2021年秋より始めたため、まだ試作段階であるが、本発表では、これまでの成果を報告する。

2. 研究成果

我々は、北海道知事の許可を得て、長万部漁業協同組合の協力のもと、2019年3月下旬に、商業的には漁獲禁止であるメスケガニの特別採捕を行なった。秋に産まれた卵は、約18ヶ月の抱卵を経て春にハッチし、ゾエアが孵化する。図1(a)は18ヶ月抱卵したと推定されるメスガニから採取した孵化直前の卵の顕微鏡像である。この卵の観察は、現在開発中の超微細孔フィルタ無しの状態で行なったが、

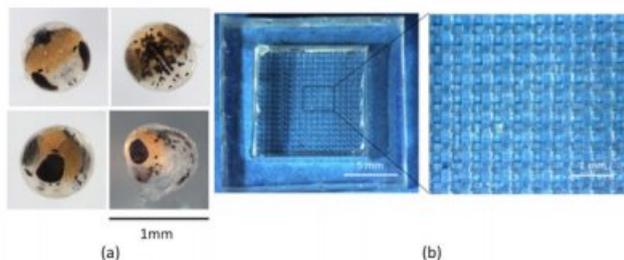


図1 (a)抱卵18ヶ月程度のメスガニから採取した卵, (b)試作中の超微細孔フィルタ

2022年3月に採取予定の卵をフィルタのプロトタイプに載せ、同様に観察を行う予定である。

本研究で開発中の超微細孔フィルタを図1(b)に示す。本フィルタは、生体適合性のあるポリジメチルシロキサン (PDMS) で作製されており、上面 500 x 500 (μm)、底面 300 x 300 (μm) のテーパ構造を持つ孔が無数に開いている。この孔は、ゾエアは通過できないが、ゾエアからの排泄物や細菌は通過でき、さらに開口率が非常に高いため、海水の循環も可能であると考えられる。この構造により、ゾエアがフィルタ着底した場合でも、排泄物や細菌に接触する事なく培養可能となり、ゾエアの生残率向上に寄与できると考えている。なお、2022年3月下旬の特別採捕の許諾に関わる書類はすでに北海道に提出済みであり、卵採取後に、超微細孔フィルタに卵を載せて観察を開始する。

3. 参考文献

- 1) 市川 卓, 那波 洋子, 浜崎 活幸, 村上 恵祐, 日本水産学会誌, 80(3), 349 - 359(2014)
- 2) T. Unuma, T. Ichikawa, S. Sawaguchi, N. Hasegawa, Aquaculture International, 27(1),195-208(2019)

機能化オーサイトの電気生理学的解析

Electrophysiological analysis of functionalized oocytes

株式会社アクパリエ, 中尾 賢治

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 田畑美幸, 宮原裕二

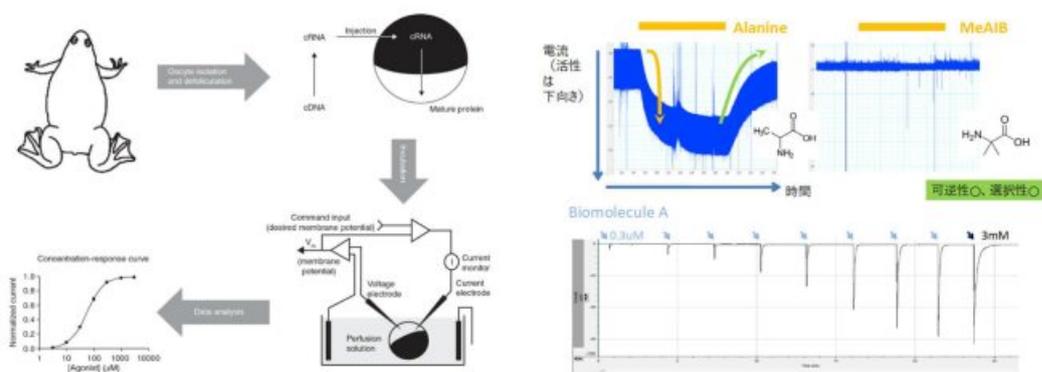
1. 研究目的

環境中の化学物質を特定するセンシング技術の開発が活発に行われている中、防災・テロ対策などの観点から近年ますますセンサの高技術化が求められている。センサは情報入力を担っているシステム開発の根幹であり、質の高い情報を得るためにはセンサの高感度化検討は欠かせない。そこで本研究では、化学物質をセンシングするケミカルセンサの高感度化を検討する。具体的には、特定の膜たんぱく質を発現させた機能化オーサイトにリガンドである化学物質を作用させた際の電気生理計測を行う。リガンド濃度を変化させて電気生理計測を行い、得られた結果をオーサイト作製へとフィードバックし、高感度計測及び高速計測の達成を目指す。

2. 研究成果

【トランスポーターやイオンチャネル蛋白質を利用した生体物質の電流応答検出】

トランスポーターやイオンチャネルと呼ばれる蛋白質群はそれぞれ特定の基質に反応して電流を発生させることが知られている。そこで本研究では、各遺伝子産物のmRNAを注入したオーサイトを用いてこれらの蛋白質が起電性バイオセンサー素子となりうるか評価した。その結果、アミノ酸トランスポーターXでは、アミノ酸の一種であるアラニンの存在を可逆的・経時的に電流応答として検出できた。一方でアミノ酸透過性が未知のトランスポーターYを評価することで、アラニンには応答せず酸性アミノ酸であるグルタミン酸・アスパラギン酸のみに応答する基質選択的な電流を検出できた。ついでイオンチャネルZでは、ヒト体内の生体物質Aの存在を濃度依存的に検出できた。以上の結果から、各起電性蛋白質X,Y,Zがバイオセンサー素子候補として有力であることを示すと共に、本技術が素子候補の評価系として汎用的に使用できることが明らかとなった。



左；生体蛋白質を用いた基質電流検出の方法(参考文献2参照)

右上；トランスポーターXのAlanineに対する電流応答とAlanine類縁体に対する電流応答

右下；イオンチャネルYの生体物質Aへの濃度依存的な電流応答

3. 参考文献

- 1) The use of *Xenopus laevis* oocytes for the functional characterization of heterologously expressed membrane proteins. Wagner CA et al., *Cell Physiol Biochem*. 2000. 10(1-2):1-12
- 2) The use of *Xenopus* oocytes in drug screening. *Expert Opin Drug Discov*. 2011. 6(2):141-53

胎児骨組織細胞外マトリックスの骨再生機能の解析

Analysis of bone regeneration function of fetal bone tissue extracellular matrix

信州大学 繊維学部, 根岸 淳, 田中 暖

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 橋本 良秀, 岸田 晶夫

1. 研究目的

ヒトや動物の組織から免疫原である細胞を除去した脱細胞化組織が移植用材料や細胞培養基材として利用されている。原料の組織や臓器によって脱細胞化組織の細胞外マトリックス (ECM) 組成や構造が異なり、細胞に与える影響や生体内での挙動に差があることが報告されている¹。また、原料動物の年齢によって同所組織由来の脱細胞化組織の機能が異なることも明らかになっている。

本研究では胎児期の骨形成様式の軟骨内骨化を誘導する新規ECM製人工骨の開発を目的とした。成体と胎児プタから脱細胞化骨組織粉末 (骨、骨髄、軟骨) を作製、骨再生を促進、誘導する脱細胞化骨組織の解明に取り組んだ。さらに、錠剤やセラミクス材料の成形法である加圧成型を脱細胞化組織粉末の成形に応用し、任意の形状及びECM組成の人工骨作製法の確立に取り組んだ。

2. 研究成果

2. 1 脱細胞化胎児骨組織に特異的なECMの解明

脱細胞化組織の可溶化溶液のタンパク質濃度測定において、脱細胞化胎児骨髄と比べ脱細胞化成体骨髄の濃度が高く、脱細胞化胎児軟骨のタンパク質濃度が脱細胞化成体軟骨よりも高かった。また、SDS-PAGEにおいて、15 kDa付近に脱細胞化胎児軟骨と骨髄に特異的なバンドが認められ、脱細胞化成体骨髄では10 kDa以下のバンドが多く観察された。以上から、原料動物の年齢によって脱細胞化骨組織のECMが異なることが明らかになった。

2. 2 骨分化を促進、誘導する脱細胞化組織の解明

脱細胞化胎児骨髄、骨、軟骨及び脱細胞化成体軟骨の生理食塩水抽出液の添加群でALP活性の上昇が認められ、脱細胞化組織中の水溶性因子による脂肪由来幹細胞の骨分化促進が明らかになった。

維持培地で培養した脂肪由来幹細胞と脱細胞化胎児軟骨を含有したコラーゲンゲルで赤く染色された石灰質が確認され、脱細胞化胎児軟骨による脂肪由来幹細胞の骨分化誘導が明らかになった。

2. 3 脱細胞化組織粉末の新たな成型手法の確立

脱細胞化組織粉末の加圧成型を検討し、脱細胞化胎児組織粉末と成体骨組織粉末からECMブロックを得ることに成功した。また、NaCl混合粉末を加圧成型し、生理食塩水洗浄と凍結乾燥を行ったECMブロックが孔を有することを明らかにし、脱細胞化組織粉末から任意の形状及び組成のECMブロックを作製する手法を確立した。

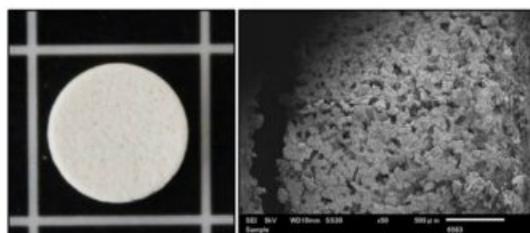


図1. 多孔質脱細胞化骨髄粉末ブロック

以上から、脱細胞化胎児骨組織、特に脱細胞化胎児軟骨粉末が軟骨内骨化を誘導する可能性が示唆され、加圧成型による軟骨内骨化を誘導する新規人工骨作製の可能性が見出された。

3. 参考文献

- 1) Masaki Tabuchi, et al., *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl* 56, 494-500 (2015)

超臨界流体によって脱細胞化した動物スキャフォールドの評価

Biological Scaffold Material Extracted by Supercritical Fluid

大阪工業大学, 安部広生, 藤里俊哉
大阪成蹊短期大学, 澤田和也

1. 研究目的

近年、生体組織に種々の処理を行う際の手段として、超臨界流体の利用が注目されている。我々が以前に実施した検討では、超臨界二酸化炭素を用いて血管組織から細胞を抽出・除去し、残った脱細胞化組織を足場材料に応用することを報告した[1]。その過程で、二酸化炭素のみによる無極性の系の極性を高めるため、アルコール類をエントレーナーとして併用した場合の効果についても報告を行った。

本研究では、その効果を他組織についても検証するため、皮膚、子宮等に応用して同様の検討を実施した。さらに、無極性の二酸化炭素の特性を活かし、生体組織内に含まれる低極性の成分を生体材料として再利用することを目的に、超臨界二酸化炭素を用いた生体組織からの生体由来物質の選択的抽出について検討した。

2. 研究成果

2. 1 細胞の抽出

図1は、皮膚組織に対して超臨界流体の処理条件を変化させて処理した場合の脱細胞化効果を評価するため、それぞれの組織をHE染色したものである。図から明らかなように、無極性の二酸化炭素のみでは、極性の高い細胞を除去することが困難である。実際、 C_2H_5OH をエントレーナーとして添加し、系の極性を上げることで脱細胞化効果は見られている。また、無極性の二酸化炭素と比較して、極性を有するフルオロホルムを用いた方が効果的に細胞を除去することが可能である。尚、本研究では二酸化炭素のみの系において処理圧力を変化させ、系の溶解度パラメーターを変化させたが、二酸化炭素単独では細胞を溶解抽出することは困難であった。

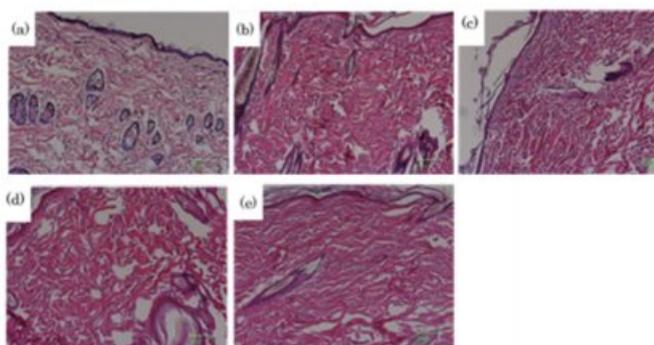


Figure 1

HE-stained dermal tissue after supercritical fluid extraction
(a) Control, (b) Treated in CO_2 , (c) Treated in $CO_2 + C_2H_5OH$,
(d) Treated in CHF_3 , (e) Treated in $CHF_3 + C_2H_5OH$

2. 2 脂質成分の抽出

上記の通り、無極性の二酸化炭素を用いた場合、極性物質の溶解抽出は困難であるが、低極性の溶解抽出には有効性が高いことが考えられる。そこで、極性の低い脂質類を多く含む乳房組織に対して、超臨界二酸化炭素処理を行い、その効果を検証した。その結果、乳房組織中の脂質成分は、無エントレーナー環境下でも抽出可能で、その抽出効率は操作圧力と温度に大きく依存した。一方、系の溶解度パラメータを一定にした場合、温度が高いほど脂質の抽出率は向上した。これらの結果から、高温・高密度であるほど効果的に抽出されることが示された。また、脂質類の中でも比較的極性の高いリン脂質類は、系の極性を上昇させることで段階的に抽出可能であることが判明し、脂質の選択的抽出も可能であった。

3. 参考文献

- 1) K.Sawada, D.Terada, T.Yamaoka, S.Kitamura, T.Fujisato, Cell removal with supercritical carbon dioxide for acellular artificial tissue, Journal of Chemical Technology and Biotechnology, Vol.83, issue 6, p.943-949 (2008)

細胞の灌流培養に向けた脱細胞化腎臓の調製条件の探索

Preparation of decellularized kidney for a perfusion culture

芝浦工業大学 生命科学科, 溝口真司, 中村奈緒子,
産業技術総合研究所 分子機能応用研究グループ, 寺村裕治,
東京医科歯科大学 生体工学研究所, 木村剛, 岸田晶夫

1. 研究目的

生体組織・臓器から細胞のみを除去した細胞外マトリクスである脱細胞化組織・臓器は、生体の3次元構造を有し、体適合性が高いことから医療応用が期待されている。特に、脱細胞化臓器に新たな細胞を導入し、生体臓器を再構築する研究は、新たな生体再構築法として期待されている。一部においては、再細胞化臓器において細胞機能の発現が示されているが、脱細胞化臓器への細胞浸潤等の臓器再構築に関する知見は十分ではない。我々は、新たな工学的技術として細胞修飾技術を導入し、脱細胞化組織・臓器への再細胞化の効率化や再構築機序の解明を目的として研究を行っている。本研究では、動静脈系を利用した細胞導入に向けた脱細胞化腎臓の調製について検討した。

2. 研究成果

2. 1 脱細胞化腎臓の調製

Wistar ラット (8 週齢, オス) から腎臓を摘出し、腎動脈にサーフロー留置針を挿管、留置した。脱血を生理食塩水またはイオン交換水を流した (脱血工程)。その後、ペリスタポンプを用いて1%TritonX-100を灌流させた。0.1%または0.2%のドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を灌流させ濃度検討を行った (脱細胞化工程)。その後、イオン交換水にて洗浄した。上記の脱血工程、脱細胞化工程の様々な条件にて脱細胞化条件を探索した。脱細胞化の評価として、外観の観察、血管網維持評価のエバンスブルー染色溶液の灌流、組織学的評価のHE染色、定量的評価のDNA定量を行った。Fig.1 に未処理腎臓と脱細胞化腎臓の外観とHE染色像、染色溶液灌流の顕微鏡観察を示す。Fig.1 a), b)のHE染色では脱細胞化腎臓で細胞核がほとんど観察されず、細胞成分の除去、組織構造の維持が観察された。また、Fig.1c)より血管網の維持が観察された。脱細胞化腎臓の本プロトコルは従来プロトコルと同じ界面活性剤で脱細胞化処理を行っているが、脱血処理を2工程に増やしたことで血液成分を十分に洗い流すことができ、従来よりも短時間で効率的に脱細胞化できたと考えられた。

2. 2 脱細胞化腎臓での灌流細胞培養

COS7細胞の集合体を調製し、脱細胞化腎臓の動脈を介して灌流導入し、蛍光顕微鏡観察した (Fig. 2)。緑色が生細胞、赤色が死細胞を示す。腎臓の一部にて生着した細胞が観察された。細胞は集合体ではなく分散して生着した。これは、脱細胞化腎臓に細胞集合体を灌流させた際、細胞集合体のサイズが大きき糸球体を通過する際に分散状態になったと考えられる。今後、集合体サイズや灌流速度など灌流方法や、細胞集合体における細胞同士の接着力を向上させる分子バインダー等について検討する必要がある。

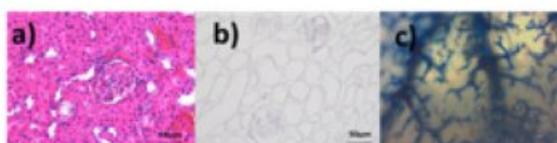


Fig. 1. HE染色. a)未処理腎臓, b)脱細胞化腎臓. c) 脱細胞化腎臓の血管網 (エバンスブルー溶液灌流後)

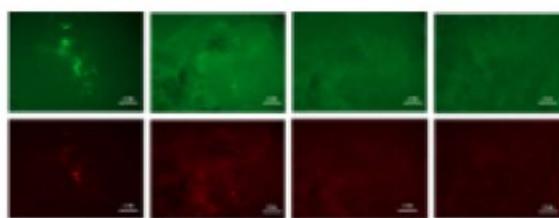


Fig. 2. COS7集合体の脱細胞化腎臓への導入. 上段) 生細胞染色, 下段) 死細胞染色

新規リアノジン受容体1阻害剤の開発

Development of novel ryanodine receptor 1 inhibitor

東京医科歯科大学生体材料工学研究所 石田良典, 森修一, 飯沼大翔,

Chai Xikun, 影近弘之

順天堂大学医学部薬理学講座 村山尚, 呉林なごみ

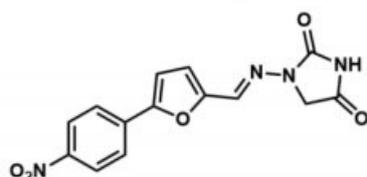
1. 背景および研究目的

リアノジン受容体(RyR)は筋細胞の中にある小胞体(SR)膜上に存在するカルシウムイオン(Ca^{2+})チャネルであり、SR内に蓄積された Ca^{2+} を細胞質に放出することで筋収縮を誘導する。RyR1、RyR2、RyR3の3種類のアイソマーが知られており、RyR1、2はそれぞれ骨格筋、心筋に発現していることから、全身の様々な筋肉運動制御に密接にかかわっている。そのため、筋疾患患者のコホート研究から、RyR1のアミノ酸異常は悪性高熱病やセントラルコア症、RyR2の異常は様々な不整脈を誘発することが知られている。これまでのRyR阻害剤として、dantrolene (**1**)が悪性高熱病に臨床使用されているが、水溶性の低さや肝機能障害という副作用のために、使用範囲が制限されていることが問題となっている。以上の背景のもと、RyR1異常疾患の治療薬開発を目指し、dantrolene (**1**)とは全く異なる構造を有し、水溶性、活性の向上した新規RyR1阻害剤の創製を行った。

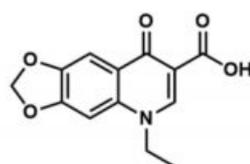
2. 実験方法・結果

RyR1阻害剤の機能を評価するにあたり、RyR1/R-CEPIA1er共発現HEK293細胞を用いて定量的にRyRの機能を測定するパイオアッセイ系を用いた。Calcium-measuring organelle-entrapped protein indicators(CEPIA)は Ca^{2+} と結合することで蛍光を発するタンパク質であり、ER内に発現させることで膜上に発現させたRyR1による Ca^{2+} 放出をモニタリングすることが可能である。同細胞では化合物がRyR1を阻害することによって Ca^{2+} の細胞質への放出が抑えられ、蛍光強度が増加することから、阻害剤の活性を定量的に測定することができる。本アッセイ系を用いて化合物スクリーニングを行ったところ、ヒット化合物としてoxolinic acid (**2**)を見いだした¹。そこで同化合物の各種官能基を変換し、活性や水溶性に与える影響を調べる目的で、構造活性相関研究を行った。

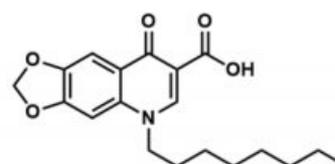
構造展開では、oxolinic acid (**2**)の1,3-dioxolane部位やキノロン環窒素上のアルキル鎖に着目し、構造を置換することで活性に与える影響を調べることにした。1,3-dioxolane部位では酸素を炭素に替えシクロペンチル環としたものや、ベンゼン環をピリジン環に変換したものなど、置換基や環構造の異なる種々の化合物の合成を行った。キノロン環の窒素原子上のアルキル鎖に関しては、エチル基を除いて2級アミンにしたものや、より長い側鎖を有する化合物、シクロヘキサンやベンジルなどを導入した化合物の合成を行った。合成した各種化合物について、R-CEPIA1erを用い、悪性高熱病の原因となるR2163C変異RyR1の阻害活性を測定したところ、アルキル鎖を伸長した化合物**3**が高い阻害活性を示した。また、ピリジン環を導入した化合物では水溶性の向上も確認でき、活性や水溶性の向上に有用な置換基変換を行うことができた²。これらの活性化合物は、dantrolene (**1**)に代わる、RyR1異常疾患に対する新規治療候補化合物となることが期待される。



Dantrolene (**1**)



Oxolinic acid (**2**)



3

3. 参考文献

1) T. Murayama, et al., *Mol. Pharmacol.*, **2018**, *94*, 722-730. 2) S. Mori, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *179*, 837-848.

COVID-19治療薬開発を目的としたERリガンドの構造展開

Structural Development of ER Ligands as Anti-COVID-19 Drug Candidates

お茶の水女子大学理学部化学科 岡村佳奈, 棚谷綾

分子機能研究所 辻一徳

大阪大学微生物病研究所 前田裕輔

東京医科歯科大学生体材料工学研究所 影近弘之

1. 研究目的

COVID-19の病原ウイルスであるSARS-CoV-2は、2019年に中国の武漢で初めて報告されて以来、世界中でパンデミックを引き起こした。現在も新たな変異株の出現により波動的な感染拡大が問題となっており、各国で有効なワクチンと治療薬の創製と臨床応用研究が進められている。国内ではエボラ出血熱治療薬のレムデシベルや抗炎症薬のデキサメタゾン、中和抗体のカシリビマブなどが承認され、さらに幾つかの化合物の臨床試験が進んではいるが、より効果的なワクチンや治療薬の開発が望まれている。現在、治療薬開発については新規に開発するのでは時間がかかりすぎるため、既存医薬品から見出すことが主体となっている。本研究では、既存の生物活性化合物データベースを用いたインシリコスクリーニングを起点とした抗SARS-CoV-2薬候補化合物の創製を行った。

2. 実験方法・結果

本研究では、抗ウイルス活性として、ウイルス複製増殖に関わるSARS-CoV-2メインプロテアーゼ(Mpro)を標的とした。さらに、炎症や免疫調節によるサイトカインストーム抑制効果を期待して、これらの作用を発揮すると考えられる核内受容体リガンドのライブラリー(文献既知の7,390化合物)を用いてインシリコスクリーニングを行った。その結果、ヒット化合物の1つとしてエストロゲン受容体(ER)リガンドであるスルフォニアミド誘導体**1**(Figure. 1)を得た。そこで、化合物**1**およびその誘導体を種々合成し、その抗SARS-CoV-2活性を検討することとし、まずはスルfonyル基を有するベンゼン環上の置換基Xの異なる誘導体を合成した。

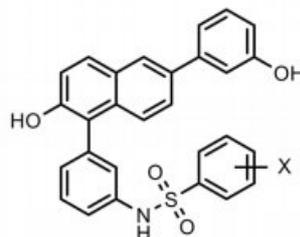


Figure. 1 リード化合物**1**の構造

合成は、2-ナフトールを出発物質として、1、6位へのジブロモ化を行ったのち、フェノール性水酸基をベンジル基で保護した。本化合物に対して*m*-ベンジルオキシ基および*m*-アミノ基を有するフェニルボロン酸を用いて2度のSuzuki cross-coupling反応により骨格を構築した。さらにアミノ基からするフォンアミドへの変換と*O*-ベンジル基の立つ保護を行い、目的化合物を合成した¹⁾。合成した化合物のSARS-CoV-2ウイルス増殖阻害活性を検討したところ、無置換体(X=H)およびモノメチル体(X=Me)が増殖阻害活性を示し、インシリコスクリーニングの結果を支持する結果を得た。今後は、化合物**1**の詳細な構造活性相関研究により、メインプロテアーゼ阻害活性とエストロゲン受容体に対する活性の評価を行い、抗SARS-CoV-2薬候補化合物へと展開したいと考えている。

3. 参考文献

1) Rolf W. Hartmann et al., J. Med. Chem. 55, 3307-3318(2012)

可視光応答光触媒複合繊維状リン酸カルシウムの合成

Synthesis of fibrous calcium phosphates with visible-light response photocatalyst

上智大学理工学部 黒江晴彦・板谷清司
 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 横井太史
 静岡大学 電子工学研究所 佐々木哲朗

1. 研究目的

新型コロナウイルスへの感染が問題になる中、感染防止に効果を発揮する様々な材料の開発が進められている。生体材料として知られている水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: HAp) は酸化チタンを担持すると光触媒効果を示すことが報告されているが、これによってウィルスの不活化に有効な効果が期待できる。一方、HAp の前駆体として知られているリン酸八カルシウム ($\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: OCP) は、アパタイト層と水和層が交互に重なった構造をしていることから、この層状構造を利用すれば層間での光触媒の担持が期待できる。更に、OCP は繊維状に結晶成長し易いことから、不織布を作製することも可能である。本研究では、均一沈殿法によって(i) 繊維状 OCP 粒子の合成条件を調べるとともに、(ii) シュウ酸チタン酸カリウムからの酸化チタンの合成条件についても検討を行った。

2. 研究成果

2.1 均一沈殿法による繊維状 OCP 粒子の調製とシートの作製

繊維状 OCP は、尿素を用いた均一沈殿法を用いて合成した。まず、 $5.00 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 、 $16.7 \sim 37.5 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ および $0.200 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 尿素 ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$: 沈殿剤) を混合後 (Ca/P比: 1.33~3.00)、濃硝酸を加えて pH を約 2.2 に調整した。混合溶液を 80°C で 24 h 加熱して沈殿を生成させた後、吸引ろ過を行い、乾燥させてシートを得た。シートの結晶相を X 線回折で調べたところ、すべての試料で OCP が主相として検出された (図 1)。得られたシートを走査電子顕微鏡 (SEM) で観察すると、出発水溶液の Ca/P 比が 1.33 の場合には短軸径が $5 \sim 10 \mu\text{m}$ 程度の比較的大い粒子が見られたが、Ca/P 比を 3.00 まで増加させると、繊維状の結晶の周囲に粒状の微結晶が生成した (図 2)。

2.2 均一沈殿法によるシュウ酸チタン酸カリウムからの酸化チタンの合成

$0.1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ シュウ酸チタン酸カリウム水溶液に $0.2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 尿素を加え、 80°C で 100 h 加熱した。X線回折では生成物から TiO_2 (Anatase) が検出されたが、 900°C で 10 min 加熱すると TiO_2 (Anatase, Rutile) の他、 $\text{K}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ が検出された。現在、 TiO_2 単一相を得るための合成条件の確立が課題である。

以上、繊維状 OCP 粒子の合成条件はほぼ確立したことから、今後 TiO_2 (Anatase) の合成条件が確立すれば、OCP と TiO_2 (Anatase) の複合化を検討する予定である。

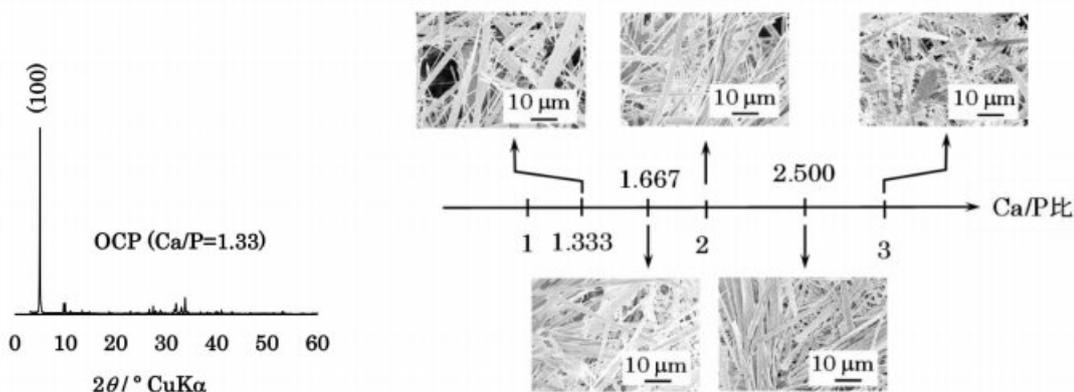


図 1 均一沈殿法で合成した粒子のXRD図
 出発水溶液のCa/P比: 1.33
 加熱条件: 80°C , 24 h

図 2 均一沈殿法で合成した粒子の形態に及ぼす出発水溶液のCa/P比の影響
 加熱条件: 80°C , 24 h

シラン誘導体の構造展開によるサブタイプ選択的LXRリガンドの創製

Structural Development of Silane Derivatives as Subtype-Selective LXR Ligands

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 難波奈央, 藤井晋也, 影近弘之
 東京大学定量生命科学研究所, 谷内出友美, 松本雄一郎, 橋本祐一

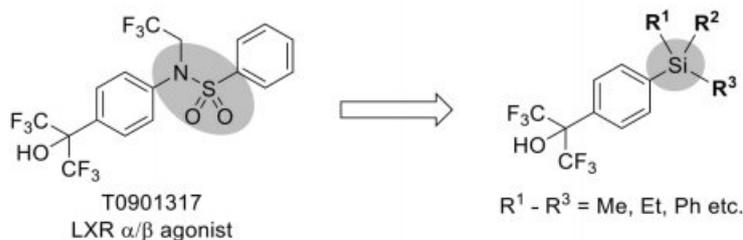
1. 研究目的

ケイ素は周期表で炭素と同じ14族に属する元素である。ケイ素は結合長、疎水性、電気陰性度、結合安定性等において炭素原子と異なる性質を持つため、生物活性化合物にケイ素官能基を導入することで、ユニークな活性や選択性を持つ化合物の創製、あるいは炭素化合物とは異なる手法での構造展開が可能になる。本研究では、ケイ素を用いた創薬化学研究手法の新しいアプローチの提案を目的として、ケイ素官能基の構造多様性に着目し、シラン誘導体の構造展開によるサブタイプ選択的Liver X receptor (LXR) リガンドの創製を行った。

2. 研究成果

2. 1 ケイ素官能基の多様性を合理的に利用した分子の設計と合成

LXRはリガンド依存型転写因子のひとつであり、脂質代謝に関連する多くの遺伝子の転写を制御するため、LXRアゴニストは動脈硬化等の代謝性疾患の治療薬としての応用が期待されている。LXRには α 、 β の2種類のサブタイプが存在するが、LXR α アゴニストは脂肪肝等の副作用を誘発するため、LXR β 選択的アゴニストの創製が望まれている。本研究ではサブタイプ選択的LXRリガンド創製の方法論として、既存のサブタイプ非選択的リガンドのファーマコフォア要素を、ケイ素原子を活用した空間配置制御を行うことで選択性向上を試みた。スルホンアミド誘導体T0901317はサブタイプ非選択的LXRアゴニストであり、LXRのリガンド結合領域との複合体の結晶構造解析から、2個のベンゼン環の配座がLXR α においては180度開いたアンチ配座で、LXR β には60度開いたゴーシュ配座で結合することが示唆されている。本研究では、スルホンアミドのコンフォメーション自由度を制限した構造展開オプションとして、嵩高さや疎水性の異なる様々な試薬が入手可能なケイ素官能基に着目し、T0901317のファーマコフォア要素をケイ素原子上に配置した一連のシラン誘導体を設計した。設計した化合物はヨードベンゼン誘導体を基質とし、リチオ化を経由したシリクロライドとの反応、酸化白金を触媒として用いたヒドロシランとの反応、パラジウム触媒を用いたジシランとの反応をそれぞれ鍵工程として、2ないし3ステップで合成した。



2. 2 LXRアゴニスト活性評価

化合物のLXRアゴニスト活性を、HEK293細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより評価した。その結果、合成したシラン誘導体の多くがLXRアゴニスト活性を示した。また、化合物の疎水性が高くなるほど活性が向上する傾向が見られた。サブタイプ選択性に関して、合成したケイ素誘導体の多くがLXR β 選択的な傾向を示し、いくつかの化合物は対応するスルホンアミド誘導体よりも高いLXR β 選択性を示した。また、合成したシラン誘導体とLXR両サブタイプに対するドッキングシミュレーションを行い、ジメチルジフェニルシラン骨格がLXR β 選択性の発現に寄与している可能性を見いだした。

3. 参考文献

1) S. Svensson, T. Ostberg et al. EMBO J. 22(18), 4625-4633(2003); S. Hoerer, H. Nar et al. J. Mol. Biol. 334, 853-861(2003).

液胞タンパク質の膜交通因子のトランスゴルジ網への局在化の分子機構

Molecular machinery for localization of membrane trafficking components of vacuolar proteins to the *trans*-Golgi network

島根大学生物資源科学部生命科学科, 西村浩二
静岡大学電子工学研究所, 栗井光一郎

1. 研究目的

哺乳動物のEpsin N-terminal homology (ENTH) タンパク質は、そのENTHドメインが特定のホスファチジルイノシトールリン酸 (PIP) と結合することで細胞内膜上の小胞形成部位に局在し、被覆小胞タンパク質が細胞質から膜へ動員されることで、膜輸送小胞の形成を担う。植物の液胞タンパク質は、小胞体で合成されると、膜輸送小胞によりトランスゴルジ網 (*trans*-Golgi network, TGN) などのエンドソームを経由し、液胞まで輸送される。植物のENTHタンパク質は、液胞タンパク質の輸送を担うクラスリン被覆小胞 (CCV) の被覆タンパク質を細胞質から小胞形成部位へ動員するのに重要な役割を果たすことが報告されている。ENTHタンパク質の一つである、*Arabidopsis* MODIFIED TRANSPORT TO THE VACUOLE1 (MTV1) はTGNでCCVと共局在し、12Sグロブリンのような液胞タンパク質を液胞へ輸送させるが¹⁾、MTV1がTGN上のCCV出芽部位に動員される分子機構は明らかではない。そこで本研究では、MTV1のTGNへの局在化に関わる分子機構を明らかにすることを研究目的とした。

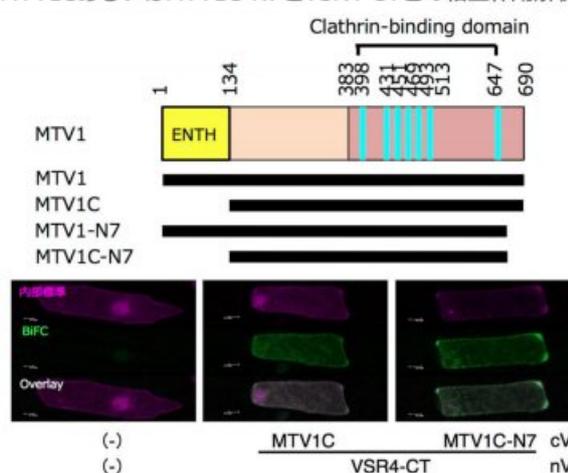
2. 研究成果

MTV1は、N末端側にあるENTHドメイン (MTV1-ENTH) はTGN膜上にあるPIPとの結合を介してCCV形成に関わることや、C末端側にある7個のクラスリン結合モチーフがCCVの被覆タンパク質との相互作用に関わることが想定されている。本研究の成果により、MTV1-ENTHだけではMTV1はTGNに局在できないこと、さらに7個のクラスリン結合モチーフを順次欠いたMTV1-N1からN7のいずれもTGNに局在しないことが示された。そのため、MTV1がTGNに局在するには、ほぼ全長の領域からなる立体構造を必要とすることが強く示唆された。ENTHドメインを除くC末端側の領域はMTV1の積荷タンパク質 (液胞タンパク質受容体VSR) との結合が示唆されていたので、MTV1とVSR4との相互作用がMTV1のTGNへの局在化に関わるかを調べた。方法として、生きた植物細胞内での相互作用が解析可能な二分子蛍光相補 (BiFC) 法を用いた²⁾。BiFC解析の結果、MTV1のC末端側 (MTV1C) とMTV1-N7のC末側 (MTV1C-N7) のいずれもVSR4の細胞質領域VSR4-CTと有意に相互作用することが強く示唆された。MTV1-N7はTGNに局在しないことが観察されているので、MTV1のTGNへの局在化には、MTV1と積荷タンパク質との相互作用は重要ではないことが強く示唆された。今後は、MTV1の7番目のクラスリン結合ドメイン以降のC末端領域に着目し、この領域と相互作用するタンパク質を探索し、MTV1のTGNへの局在化の分子機構の解明を目指す。

3. 参考文献

- 1) M. Sauer, M. O. Delgadillo, J. Zouhar, et. al. *Plant Cell* 25(6) 2217-2235 (2013)
- 2) K. Nishimura, S. Ishikawa, E. Matsunami, et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 79(12) 1995-2006 (2015)

MTV1CあるいはMTV1C-N7とVSR4-CTとの相互作用解析



近赤外分光によるイブプロフェン・ニコチンアミド共結晶形成の解析

Analysis of cocrystal formation between Ibuprofen and Nicotinamide using Near-infrared spectroscopy

武蔵野大学薬学研究所, 服部祐介
静岡大学大学院光医工学研究科, 石原聡恵, 佐々木哲朗
静岡大学電子工学研究所, 大塚誠

1. 研究目的

ある化合物と異なる化合物間で同一の結晶構造を形成する固体を共結晶と呼び, 単独の結晶とはその安定性が異なる. 一般に, 安定性が非常に高い結晶は難溶性であることが多いが, 共結晶を形成することで安定性が低下し, 溶解速度が変化することが知られている. 医薬品製造において, 共結晶固体の生産・安定供給には, その形成メカニズム, プロセスの理解が必須であるが, その測定・解析方法として, さまざまな分光法を応用することで, 共結晶の基礎研究から製造工程管理までを一貫して解析, 理解し, 管理することが出来る. 我々はこれまでに, X線粉末回折, 赤外分光, テラヘルツ分光による測定と解析を行ってきた. 今回, 製造工程管理のツールとして広く普及している近赤外 (NIR) 分光により, 共結晶の形成過程を測定し, ピークの帰属, プロセスの解析を試みる.

2. 研究成果

2. 1 方法

試料として, イブプロフェン (IBF, 東京化成) とニコチンアミド (NA, Fujifilm和光純薬) を用い, メノウ乳鉢で粉碎後, モル比で1:1となるように混合した. 混合試料を直径5 mmのアルミ容器に充填し, フーリエ変換型近赤外分光器 (MPA, Bruker Optics) を用い, 75°C一定条件下でNIRスペクトルを連続的に測定した.

2. 2 結果・考察

NIR スペクトルを Fig.1 に示す. $4800\sim 5100\text{ cm}^{-1}$, $5800\sim 6100\text{ cm}^{-1}$ の波数域において, 複数のピークに変化が確認された. IBF, NA 単独のスペクトルと比較すると, 変化しているピークは, 主に NA に由来すると考えられる. そこで, 室温で安定状態にある NA の分子構造から各ピークの帰属を行うと, (i) 4764 cm^{-1} (NH対称伸縮+アミドIII), (ii) 4856 cm^{-1} (NH逆対称伸縮+アミドIII), (iii) 4983 cm^{-1} (NH対称伸縮+アミドII), (iv) 5037 cm^{-1} (NH逆対称伸縮+アミドII), (v) $5886\sim 6079\text{ cm}^{-1}$ (CH伸縮振動), と考えられ, (i)~(iv) は第1級アミド, (v) はピリジルに由来している. 二次元相関による解析の結果, 共結晶形成過程において, 最初に(v)ピークが減少し, つづいて(i)~(iv)のピークが減少(シフト)することが確認された. さらにその後, (v) 6052 cm^{-1} のピークが増大した. これらの結果から, NA結晶中のアミドによる水素結合は解離後, 直ちに共結晶中の水素結合に移行し, 最後にピリジルにおける再配列が行われると考えられる.

2. 3 結論

NA-IBFによる共結晶形成過程をNIRスペクトルで測定し, 二次元相関による解析を行うことで, 主にNA結晶の再配列過程に関する知見を得ることが出来た.

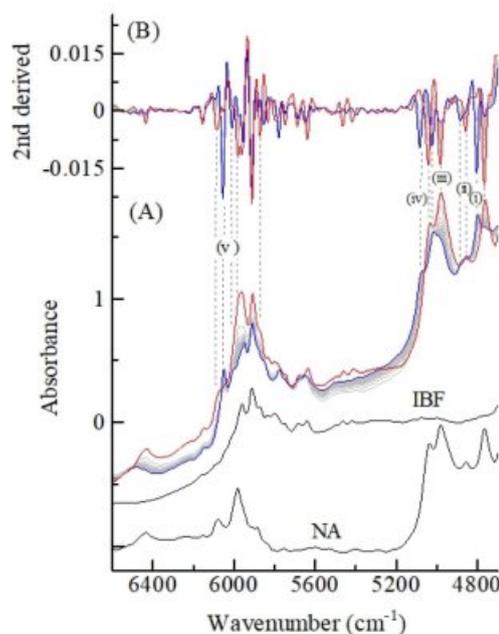


Fig.1 NIR spectra (A) and the 2nd derivative (B) of cocrystal formation between IBF and NA, red and blue lines indicate initial mixture and cocrystal, respectively.

新規生体素材の開発を企図した水溶性シクロデキストリンポリカテナン誘導体の調製

Preparation of Water-soluble Cyclodextrin Polycatenane Derivatives for Development of Novel Biomaterials

熊本大学 大学院先導機構 東 大志

熊本大学 大学院生命科学研究部 東 大志, 森田健太郎, 小野寺理沙子, 本山敬一

1. 研究目的

我々は最近、軸分子にチオール化したポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール-ポリエチレングリコール共重合体 (PEG-PPG-PEG-SH)、環状分子に PPG 鎖と選択的にポリ擬ロタキサン (PpRX) を形成する β -シクロデキストリン (β -CyD) を選択し、ジスルフィド結合を介して CyD ポリカテナンを合成することに成功した¹⁾。しかし、CyD ポリカテナンを生体素材へ応用するためには、ポリカテナン中の CyD 分子に化学修飾を施し、水溶性を向上させる必要があるが、ジスルフィド結合は不安定であるため、誘導体化反応中にポリカテナンが容易に分解してしまう。そこで本研究では、まず安定な結合様式であるアミド結合を介してポリカテナンを調製した。次に、得られたポリカテナンに水溶性官能基を修飾し、水溶性誘導体を調製した²⁾。

2. 研究成果

- 1) PEG-PPG-PEG の両末端の水酸基にエチレンジアミンを反応させ、アミノ化した。そこに過剰量の β -CyD を添加することにより、PpRX を得た。
- 2) 上記 PpRX の軸分子のアミノ基に、テレフタルロイルクロリドを反応させ、アミド結合を介してポリカテナンを調製することに成功した。

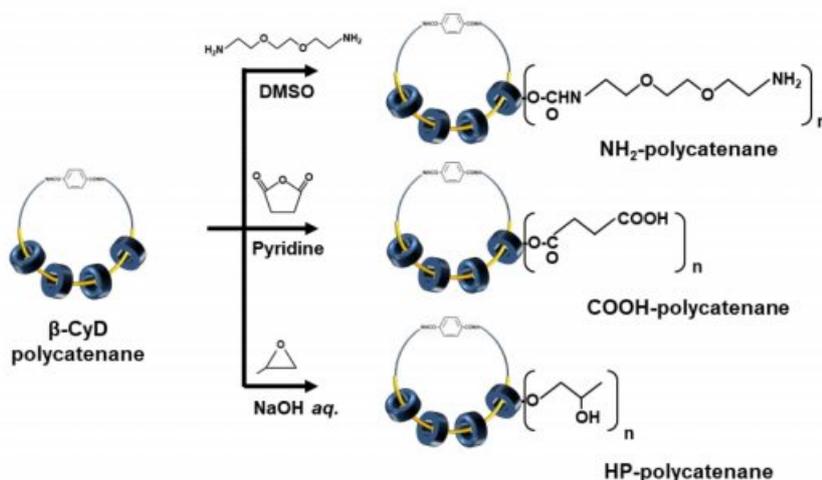


Fig. 1. Preparation of CyD-based polycatenane derivatives.

- 3) 本ポリカテナンに 1,2-bis (aminoethoxy)ethane、無水コハク酸およびプロピレンオキシドを反応させることにより、それぞれアミノ化、カルボキシル化およびヒドロキシプロピル (HP) 化された水溶性のポリカテナン誘導体を得た (Fig. 1)。

以上、3 種類の水溶性ポリカテナン誘導体を調製することに成功した。今後、これらポリカテナンを用いて、新規生体素材を構築する予定である。

3. 参考文献

- 1) T. Higashi, K. Morita, X. Song, J. Zhu, A. Tamura, N. Yui, K. Motoyama, H. Arima, J. Li, One-pot synthesis of cyclodextrin-based radial poly[n]catenanes, *Commun. Chem.*, 2, 78 (2019).
- 2) K. Morita, K. Motoyama, A. Kuramoto, R. Onodera, T. Higashi, Synthesis of cyclodextrin-based radial polycatenane cyclized by amide bond and subsequent fabrication of water-soluble derivatives. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 100, 169-175 (2021).

特定の環境で機能する光分解性保護基の開発

Development of photoremovable protected group that could function under specific environment

大阪医科薬科大学 薬学部, 平野智也

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 加藤大輝, 影近弘之

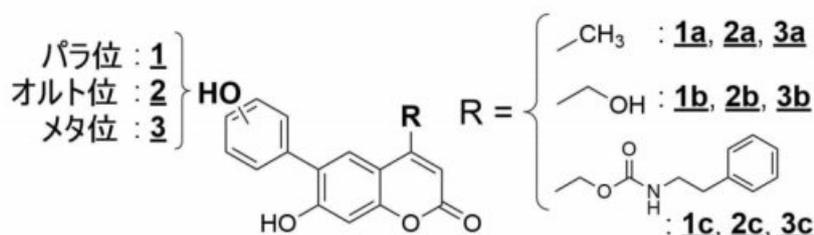
1. 研究目的

光照射を利用する実験手法を用いることができる機能性分子としてCaged化合物が挙げられる。Caged化合物とは、生理活性分子に光分解性保護基を導入した化合物であり、特定の波長の光を照射することで生理活性分子を放出することができる。一方で、光照射のみの制御では、照射する光を局限したとしても目的部位選択的な生理活性分子の放出は困難であるという問題がある。そこで、本研究では、光分解性保護基に外部環境変化を認識する部位を導入することで、特定の環境下でのみ機能する光分解性保護基の開発を目指す。

2. 研究成果

特定の環境下でのみ機能する光分解性保護基を開発するために、我々は蛍光センサーと光分解性保護基の双方の母核として用いられるクマリン骨格に着目した研究を行ってきた。クマリンを母核とし、活性酸素種の一つである過酸化水素によって蛍光強度が増大する蛍光センサーの構造を基に、過酸化水素が存在する環境下で機能する光分解性保護を開発した。また、同様の戦略によりヒドロキシラジカル存在下で機能する光分解性保護基を開発した。一方、がんなどの疾患組織近傍におけるpH変化に着目し、特定のpH領域で機能する光分解性保護基の開発も行った。pHの変化によって蛍光強度がOFF-ON-OFFと変化することにより、特定のpH領域を検出する蛍光センサー**1a**、**1b**をまず開発した。その構造を基に、特定のpH領域選択的に機能する光分解性保護基**1c**の開発に成功した¹⁾。

1が機能するpH領域は二つの水酸基の脱プロトン化により制御され、モノアニオン型となるpHにおいて光分解反応が進行すると考えられる。こうした機構の詳細な解析および、さらなる高機能化を目指して、6位に導入したフェニル基上の水酸基をパラ位から、オルト位とした**2a**~**2c**、メタ位とした**3a**~**3c**を合成し、**a**、**b**の化合物に関しては蛍光センサーとしての機能を、**c**の化合物に関しては光分解性保護基としての機能を解析した。その結果、**2a**の蛍光センサーとしての機能が**1a**と大きく異なることが明らかとなった。6-フェニル基上の水酸基の位置がそれぞれオルト位とパラ位である**2a**と**1a**とでは、電子的効果は大きな差がないと思われる。そのため、これらの化合物間で蛍光センサーとしての機能が大きく異なることは興味深く、光誘起電子移動だけではなく機構が関与していると考えられる。こうした機構の詳細な解析と他の化合物の蛍光センサーおよび光分解性保護基としての機能を報告する。



3. 参考文献

- 1) D. Kato, T. Shiraishi, H. Kagechika, T. Hirano, *J. Org. Chem.*, 86, 2264–2270 (2021) (Selected as “Supplementary Journal Cover”). DOI: 10.1021/acs.joc.0c02419.

集束表面プラズモン顕微鏡を用いたアミロイドβタンパク質分子の凝集特性評価法の開発

Development of a Method for Characterizing Aggregation of Amyloid-β Protein Molecules Using Focused Surface Plasmon Microscopy

室蘭工業大学大学院 工学研究科 情報電子工学系専攻 松林 大揮, 加野 裕
 室蘭工業大学大学院 工学研究科 環境創生工学系専攻 黒滝 晋奈, 徳楽 清孝
 静岡大学 電子工学研究所 川田 善正

1. 研究目的

アルツハイマー型認知症は、アミロイドβタンパク質 (Aβ) が脳内で凝集・蓄積し、脳神経細胞を損傷することによって発症すると考えられている。そのため、発症予防のためにAβの凝集を阻害する物質の探索が活発に行われている。凝集阻害特性の光学的な評価法として、蛍光顕微鏡下で、一部のAβを量子ドットで標識し、凝集体の堆積層から発せられる蛍光強度を測定する方法が利用されている。この方法では、凝集初期段階の二量体や三量体などの小さな凝集体によって形成される少量の堆積層から、十分な蛍光強度を得ることが難しいため、新たな評価方法の開発が期待されている。本研究では集束表面プラズモン顕微鏡を用いて、基板表面に励起される表面プラズモンの伝搬定数を測定することにより、Aβ凝集体堆積層形成過程の計測を試みた。集束表面プラズモンは、金属表面の集団的電子振動の量子である表面プラズモンを局所に集束させたもので、その伝搬定数は金属表面の屈折率に敏感に応答することが知られている。提案する手法は、屈折率測定を原理とするため、無標識での測定が可能であり、Aβの本来の凝集特性を評価できる。

2. 研究成果

2. 1 倒立型集束表面プラズモン顕微鏡を用いたAβ凝集特性の測定手法

Aβの凝集沈澱過程は、基板上にAβ溶液を滴下し、凝集することにより基板表面に沈下し堆積するAβ凝集体による表面プラズモンの伝搬定数の変化を測定した。

実験には高屈折率カバーガラス (屈折率 1.78) にクロム (膜厚 0.4nm)、銀 (膜厚 40nm)、クロム (膜厚 0.4nm)、シリカ (膜厚 13nm) の順にスパッタした基板を使用した。表面プラズモンの伝搬定数の測定は、10分毎に10μm×10μmの領域を32×32の解像度で12時間測定し、測定領域での標準偏差と平均値を算出した。

2. 2 Aβ凝集特性の測定結果

図1にモノマーAβを基板に滴下し、表面プラズモンの伝搬定数 k_{sp} の変化を測定した結果を示す。真空中の波数 k_0 で規格化した伝搬定数は、測定開始時において1.438であり、240分以降伝搬定数は一定になり1.441であった。これは、240分で、集束表面プラズモンが形成する電場の減衰距離とAβ凝集体堆積層の厚さが等しくなったためだと考えられる。Aβ凝集体堆積層の屈折率分布が均一であるとしたとき、その屈折率は1.339と算出することができ、さらに、この値を用いると伝搬定数は堆積層の厚さに換算することができる。たとえば、100分で156nmの堆積層が形成されたと見積もることができる。

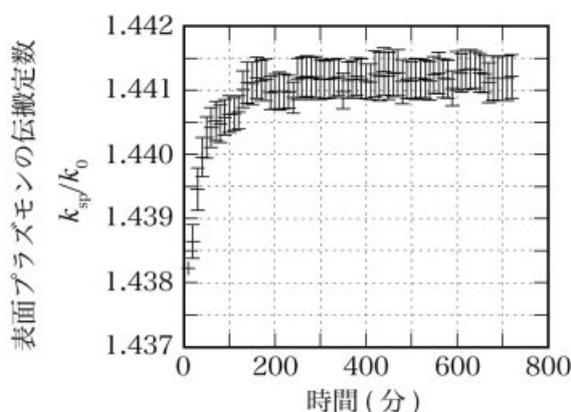


図1 アミロイドβ凝集体による表面プラズモンの伝搬定数の変化。

新規1型リアノジン受容体 (RyR1) 阻害剤の開発

Development of a novel type 1 ryanodine receptor (RyR1) inhibitor

順天堂大学医学部薬理学, 村山 尚, 呉林 なごみ

東京医科歯科大学生体材料工学研究所, 影近 弘之, 森 修一, 湯浅 磨里

1. 研究目的

1型リアノジン受容体 (RyR1) は骨格筋筋小胞体のCa²⁺遊離チャネルであり、筋収縮に重要な役割を果たしている。その遺伝子突然変異はチャネル活性を異常亢進し、悪性高熱症 (MH) の原因となる。MHは外科手術時の吸入麻酔により体温の急上昇が起こる致死的な疾患である。MH治療薬としては現在、ダントロレン (dantrolene) が使用されているが、水溶性が低いことや半減期が長いという欠点を持つ。本研究では、これらの欠点を克服する新しいRyR1阻害剤を開発することを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 小胞体内Ca²⁺測定によるRyR1阻害剤スクリーニング

RyR1をHEK293細胞に発現させると、チャネル活性に応じて小胞体内Ca²⁺が低下する。これを利用してハイスループットスクリーニング系を構築した (文献1, 3)。東京医科歯科大学保有の機能既知化合物ライブラリ (1,535化合物) を用いたスクリーニングにより、新規RyR1選択的阻害剤としてキノロン系抗菌薬であるオキシリン酸 (oxolinic acid) を見出した (文献1, 図1)。

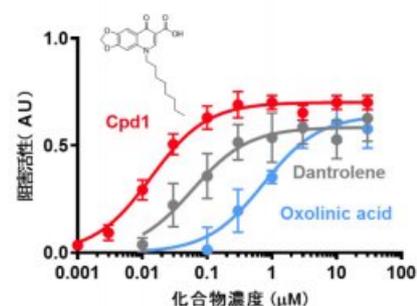


図1. 化合物のRyR1阻害活性

2. 2 新規RyR1阻害剤の構造展開

オキシリン酸のRyR1に対する親和性 (EC₅₀=740 nM) はダントロレン (EC₅₀=60 nM) より低かった。そこで、構造展開により親和性の増大を試みた。その結果、窒素原子に付加するアルキル鎖を2から8に延ばした誘導体 (Compound 1, Cpd1) では親和性が70倍近く上昇し (EC₅₀=12 nM)、ダントロレンを上回った (文献2, 図1)。また、生理食塩水に対する溶解度はダントロレンに比べて30倍以上高かった。

2. 3 新規RyR1阻害剤 (Cpd1) の治療効果の検討

RyR1にMH変異 (R2509C) を導入したノックインマウス (MHマウス) を用いてCpd1の治療効果を検討した (文献4)。このマウスは吸入麻酔により体温の急上昇を起こして死亡したが、Cpd1前投与により体温上昇が強く抑制され全例が生存した (図2A, B)。Cpd1はマウス血中半減期が約10分と非常に短かった (図2C)。これは肝による代謝であると考えられた。以上より、Cpd1は親和性および水溶性が高く半減期の短い新しいRyR1阻害剤であり、MH治療薬として極めて有望な化合物であると考えられる。

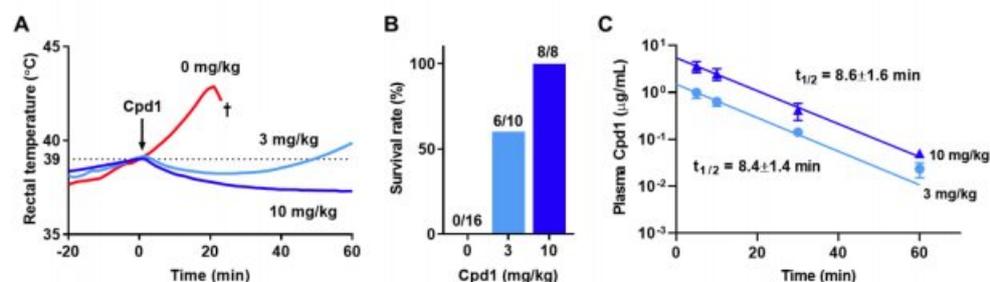


図2. MHモデルマウスを用いたCpd1の評価

3. 参考文献

- 1) Murayama T, Kurebayashi N, Ishigami-Yuasa M, Mori S et al. *Mol Pharmacol*. 94: 722-730 (2018)
- 2) Mori S, Iinuma H, Manaka N, Ishigami-Yuasa M, Murayama T et al. *Eur J Med Chem*. 179: 837-848 (2019)
- 3) Murayama T, Kurebayashi N. *Curr Protoc Pharmacol*. 87: e71 (2019)
- 4) Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N et al. *Nat Commun*. 12: 4293 (2021)

ソルボサーマル処理による有機修飾型リン酸八カルシウムの結晶学的特性変化

Crystallographic property changes of organically modified octacalcium phosphate by solvothermal treatment

大阪大学 産業科学研究所, 後藤知代, 関野徹
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 横井太史, 川下将一

1. 研究目的

リン酸八カルシウム ($\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 以下OCP) は、生体内において骨の無機成分であるハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 以下HAp) の前駆体と言われており、生体鉱物の一種である。アパタイト層と水和層が交互に積層した層状化合物であり、水和層中にジカルボン酸イオンを導入できる¹⁾。このユニークな特性を利用すれば、薬剤等を徐放する担体や硬組織修復材料としての応用、HAp合成の前駆体として利用できる。

これまでに我々は有機修飾型OCPの水溶液中における反応性を調査しており、*in vitro*でも結晶相がHApに変化することを報告している²⁾。しかし、OCPに導入したジカルボン酸イオン種とHApへの転化速度の関係は不明である。そこで、本研究では有機修飾型OCPをソルボサーマル処理（溶媒：水）し、HApの生成速度と生成したHApの微細構造を調べた。

2. 研究成果

2. 1 HApの生成速度

既報³⁾を参考にして、OCP、コハク酸含有OCP (Suc-OCP) およびスベリン酸含有OCP (Sub-OCP) を合成した。これらを10 cm³の超純水に懸濁させ、スラリーをテフロン®製容器に入れた。それをオートクレーブに封入し、120、150および180 °Cで3時間処理した。得られた粉末の結晶相をX線回折で調べた。

その結果、いずれの試料もHApに転化することが分かった。また、その反応速度はOCP < Suc-OCP < Sub-OCPの順番で大きくなった。これは、それぞれのOCPの層状構造の層間距離に一致する。すなわち、大きな分子を導入して層間を拡張することによりOCPからHApへの反応速度を向上させられることを見出した。

2. 2 HApの微細構造

図1に180 °Cでソルボサーマル処理したOCPとSub-OCPの透過電子顕微鏡写真を示す。OCPから生成したHApは単結晶であった (図1(a))。一方、Sub-OCPから生成したHApは20~50 nm程度の短冊状の結晶の集合体であった (図1(b))。電子回折ではスポット状の回折パターンが得られたため、これらの短冊状結晶は方位が揃っていることが明らかとなった。すなわち、Sub-OCPから生成したHApはメソクリスタル構造を有することを見出した。

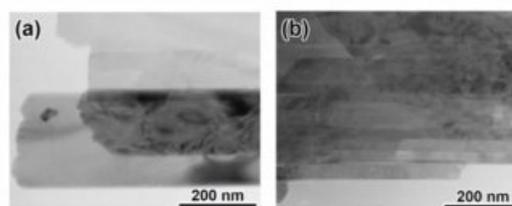


図1. 180 °Cでソルボサーマル処理した(a)OCP および(b)Sub-OCPの透過電子顕微鏡写真.

3. 参考文献

- 1) H. Monma, M. Goto, *J. Inclusion Phenom.*, **2**, 127-134 (1984).
- 2) T. Yokoi, T. Goto, S. Kitaoka, *Chem. Lett.*, **48**, 855-858 (2019).
- 3) T. Yokoi, H. Kato, I. Y. Kim, K. Kikuta, M. Kawashita, C. Ohtsuki, *Ceram. Int.*, **38**, 3815-3820 (2012).

金属ナノ構造配列にもとづく生体分子高感度検出

Formation of Metal Nanostructure Array and its SERS Application

愛知工科大学 工学部 機械システム工学科 近藤敏彰
静岡大学 大学院 工学研究科電子物質科学専攻 小野篤史

1. 研究目的

金属ナノ構造体に光を照射すると局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) により、金属ナノ構造体の表面近傍において光電場が増強されることが知られている。これまでに、太陽電池や非線形光学素子、高感度センシングデバイスなど、LSPRの光電場増強効果にもとづいた様々な機能性デバイスが提案されている。デバイスの性能はLSPR特性に依存しており、LSPR特性は金属ナノ構造体を構成する物質とその幾何学形状に大きく依存することから、デバイス性能の改善には金属ナノ構造体を構成する物質の適切な選択、および、幾何学形状制御が重要となる。2019年度より、我々のグループは、可視光波長帯域でLSPR特性を示す金属ナノ構造体の形成と表面増強ラマン散乱 (SERS) 測定用基板への応用に関して検討を行ってきた^[1,2]。DNAなどの生体分子の高感度検出には、紫外光波長帯域においてLSPR特性を示す金属ナノ構造体の適用が有用な場合がある。本報告では、昨年度までの成果に加え、紫外光波長帯域でLSPR特性を示すリチウムからなるナノ構造配列の形成手法について述べる。

2. 研究成果

幾何学形状が精密制御された金属ナノ構造体は、アルミニウムをアノード酸化することで形成されるアノード酸化ポラスアルミナを出発構造として作製した。アノード酸化ポラスアルミナは、

直行ナノ細孔の規則配列構造を有するナノポラス材であり、近年、ナノデバイス形成の出発材料として広く用いられている。図1には、リチウムナノホールアレイの作製プロセスを簡単に示す^[3]。アノード酸化ポラスアルミナのポリマーレプリカを作製し、ポリマーレプリカであるポリマー製ナノピラーアレイの空隙にリチウムを電析することで、リチウムナノホールアレイを得た。得られたサンプルの幾何学形状は走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて観察した。

図2には、本手法により作製したリチウムナノホールアレイの代表的なSEM観察像を示す。ナノ細孔が試料全面にわたり三角格子状に理想配列している様子が観察された。細孔の直径と配列間隔は、リチウム電析のテンプレート材として用いたポリマー製ナノピラーアレイの幾何学形状を反映しており、それぞれ、250nmと500nmであった。リチウムを電析する場合、デンドライトが頻繁に形成されるが、図2のSEM像より、デンドライト形成は観察されなかった。これは、テンプレート材であるナノピラーアレイにおいてリチウムイオン濃度の空間分布が均一化され、デンドライト形成が抑制されたためだと考えられる。本手法は、紫外光域に対応した高感度センシングデバイス形成への適用が期待される。

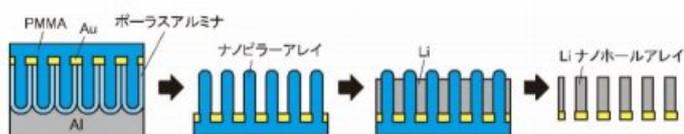


図1 リチウムナノホールアレイの作製プロセス

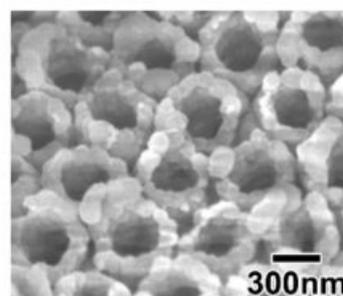


図2 リチウムナノホールアレイ

3. 参考文献

- 1) T. Kondo, K. Nishio, H. Masuda, Appl. Phys. Express, **6**, 102401 (2013)
- 2) T. Kondo, H. Miyazaki, T. Yanagishita, H. Masuda, Jpn. J. Appl. Phys., **60**, 010907 (2021)
- 3) T. Kondo, M. Yoshida, T. Yanagishita, H. Masuda, J. Electrochem. Soc., **168**, 032508 (2021)

放射線モニタリングおよび診断の携帯型機器用のCd(Zn)TeベースのX/γ線検出器の開発

Development of Cd(Zn)Te-based X/γ-ray detectors for portable instruments of radiation monitoring and diagnostics

V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Volodymyr Gnatyuk, Serhii Levytskyi, Dmytro Gnatyuk
Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Valeriy Sklyarchuk
V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, Oleksandr Kulyk
Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Japan, Toru Aoki

1. 研究目的 (Purpose of the research)

The project research purpose is the elaboration and application of laser and ion-plasma techniques for efficient surface processing of Cd(Zn)Te semiconductor crystals, creation of Cd(Zn)Te-based uncooled high energy resolution diode-type X/γ-ray detectors, and employment of them for designing portable instruments for ionizing radiation detection for various fields requiring identification and localization of nuclear radiation sources (spectrometry, radiation monitoring and control of nuclear objects) or visualization of items and formation of images (object and material identification in medicine and security, science, space astronomy, etc.).

2. 研究成果 (Research results)

Two technologies fabrication of ionizing radiation sensitive diode structures have been developed using high resistivity ($\sim 10^9 \Omega\text{-cm}$) (111) oriented *p*-like CdTe single crystals: (i) In/CdTe/Au *p-n* junction diodes created by laser-induced *n*-type doping of a thin surface semiconductor layer with an In impurity [1, 2]; (ii) Cr(Ni or Ti)/CdTe/Au Schottky diodes with high barrier rectifying and ohmic contacts formed by Ar-ion bombardment of the opposite faces of the semiconductor crystal at different regimes [3, 4].

The formation of a shallow and abrupt *p-n* junction in the surface region of CdTe consisted of irradiation of the *p*-CdTe(111) crystal, pre-coated with a dopant film (In), with nanosecond laser pulses. Three laser-assisted techniques were employed: (a) *liquid-phase doping* of the surface semiconductor nanoregion when a thin (10-30 nm) In film was deposited; (b) *solid-phase doping* of the semiconductor nanolayer under the In/CdTe interface in the case of a relatively thick (300-500 nm) In film; (c) *space-confined doping* of the CdTe layer near a thick In electrode by irradiation from the crystal side with a laser wavelength (1064 nm) for which CdTe was transparent. The Schottky diodes were fabricated using CdTe crystals with different uncompensated impurity concentration ($N = 10^{10}\text{-}10^{12} \text{ cm}^{-3}$). Both types of diode detectors (with a *p-n* junction- and a Schottky contact) were characterized by electrical and spectroscopic measurements. The best parameters were achieved in In/CdTe/Au *p-n*-junction diodes, when the solid-phase doping technique (b) was applied for CdTe crystals, subjected to preliminary low-temperature (80-100 °C) annealing in vacuum and when CdTe crystals with low impurity concentration ($N = 4 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$) were used in the formation of Cr/CdTe/Au Schottky diodes.

The developed laser and ion-plasma techniques have made it possible to create diode-type X/γ-ray detectors with high energy resolution (0.5-2.0%@662 keV) which are the basis of portable instruments for identification of radioactive sources, visualization and image formation widely used for radiation monitoring and diagnostics.

3. 参考文献 (References)

- 1) V. Gnatyuk, O. Maslyanchuk, M. Solovan, V. Brus, T. Aoki, Sensors 21(10), 3518-1-20 (2021), doi: 10.3390/s21103518
- 2) V. Gnatyuk, S. Levytskyi, O. Maslyanchuk, O. Kulyk, T. Aoki, Proc. SPIE 12126, 1212614-1-8 (2021), doi: 10.1117/12.2615569
- 3) V.M. Sklyarchuk, V.A. Gnatyuk, T. Aoki, Proc. SPIE 11838, 1183818-1-7 (2021), doi: 10.1117/12.2594318
- 4) V. Sklyarchuk, V. Gnatyuk, P. Fochuk, T. Aoki, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 1027, 166229-1-9 (2022), doi: 10.1016/j.nima.2021.166229

CdTe受光検出器を用いた低被曝・高分解能型歯科用X線撮影装置の開発 ～フォトンカウンティング機能を用いたX線エネルギー下限値の変化が 根管充填材のアーチファクトに与える影響～

Effects of changes in the lower limit of x-ray energy in photon-counting CT images on artifacts caused by root canal filling materials

東北大学大学院歯学研究科 飯久保正弘、藤澤純也、石幡浩志、佐々木啓一
静岡大学大学院情報学領域 青木徹、株式会社ANSecN 小池昭史

1. 研究目的

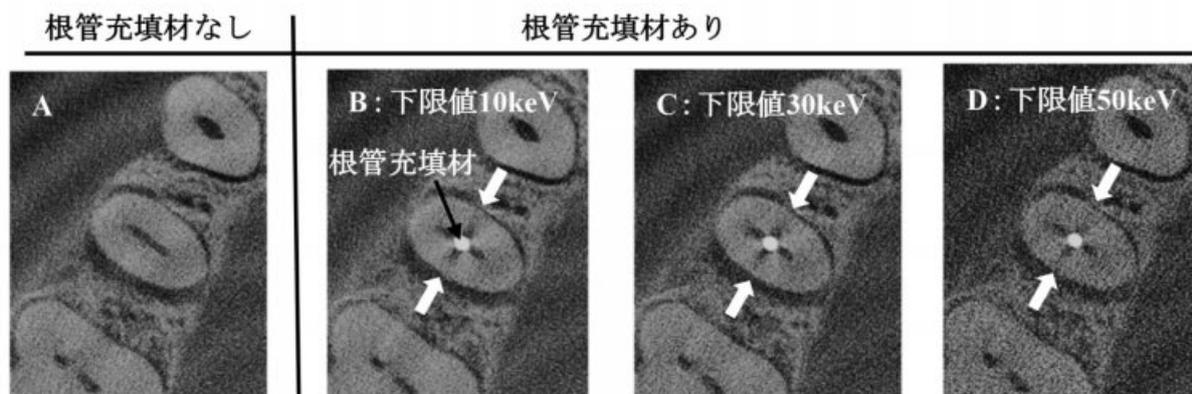
歯科領域のComputed tomography (CT) 画像では、根管充填材から発生するアーチファクトが、あたかも歯根破折の様子に描出されることがある。すでに我々は、根管充填材によるアーチファクトは低エネルギーX線の割合が大きいほど強く描出されることを報告している¹⁾。そこで我々は、フォトンカウンティング機能を搭載した半導体検出器を用いて低エネルギーX線を除外することで、アーチファクトを低減することができるのではないかと考え研究を行った。

2. 研究方法

50号のサイズまで根管拡大を行った右下5番抜去歯を、口内法X線撮影練習用ファントムの右下5番抜去歯窩に挿入し、下顎骨の咬合平面が床と平行になるように水中に位置づけた。フォトンカウンティング型半導体検出器をマイクロCT装置に設置し、ファントムのCT撮影を行った。はじめに根管充填材挿入前のCT撮影を行い、抜去歯に破折がないことを確認した下図A。その後、抜去歯に根管充填材を挿入し、下限値を10、30、50keVと変化させてCT撮影を行った。

3. 結果

根管充填材挿入前にはみられなかった黒い帯状のアーチファクトが、挿入後のいずれの画像でも近遠心方向に描出された下図B, C, D白矢印。また、X線のエネルギーの下限値を上げるにしたがい、アーチファクトは段階的に不明瞭となる一方で、画像全体のノイズも増加した。



3. 参考文献

- 1) Iikubo M, Kagawa T, Fujisawa J, et al. Effect of exposure parameters and gutta-percha cone size on fracture-like artifacts in endodontically treated teeth on cone-beam computed tomography images Oral Radiol. 36:344-348 (2020)

水酸アパタイト-天然高分子系複合材料のテラヘルツ分光とイメージング

Terahertz spectroscopy and imaging of hydroxyapatite-natural polymer composite materials

上智大学理工学部 板谷清司・黒江晴彦
 静岡大学電子工学研究所 佐々木哲朗

1. 研究目的

骨の切開手術では大量の出血を伴うが、その出血を抑える止血剤として蜜蝋のような動物性由来の材料が現在使用されている。このような材料は止血後も長期間体内に留まり、骨同士の癒着を妨げる恐れがあるうえ、動物性由来であるため感染症のリスクもある。演者らは、骨止血材料として植物性由来のガラクトマンナンとアルギン酸塩 (AG) に注目した。ガラクトマンナンは、グアーガム (GG) とローカストビーンガム (LBG) 等から構成された増粘性・保水性を有する食物繊維であるが、一方の AG は創傷止血材として知られている。本研究では、これらの材料に骨再生が期待できるリン酸化オリゴ糖カルシウム (POs-Ca) およびその加水分解生成物である糖含有水酸アパタイト ($s\text{-Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: $s\text{-HAp}$) を複合化し、止血性と骨再生を兼ね備えた新規骨止血材料の作製を試みた。また、相の同定手段として X 線回折やマイクロ CT の他、テラヘルツ (THz) 分光法の活用も併せて検討を行った。

2. 研究成果

2.1 天然高分子材料の THz スペクトル

本研究で使用した天然高分子材料の X 線回折と THz スペクトルの測定を行った。GG, AG および POs-Ca の X 線回折パターンはブロードであったが、LBG の場合には明確な回折線が現れた。THz スペクトルの場合も LBG の場合に特徴的なパターンが現れたことから、今後は相の同定の他、分子間相互作用についても知見を得るため、関連する化合物の THz スペクトルの情報を収集していく予定である。

2.2 LBG-GG/AG 複合多孔体の作製と性質

LBG と GG を 80:20 の質量比 (全量: 2 mass%) で混合後、精製水に溶解し、2 mass% AG を添加した。得られたゲルを 3 mass% POs-Ca 水溶液に 24 h 浸漬し、100°C で 5 h 加水分解後、凍結乾燥して多孔体を得た。多孔体の気孔径分布は、LBG と GG の配合量を変化させることによって 5~100 μm の範囲で制御することができた。

2.3 LBG-GG/AG/POs-Ca ($s\text{-HAp}$) 複合多孔体の作製と性質

80 mass% LBG-20 mass% GG および AG を含む水溶液を POs-Ca 水溶液と混合してゲル化後 (24 h 浸漬), 100°C で 5 h 熱処理した (80LBG-20GG/AG と表記)。試料の結晶相を XRD で調べたところ、POs-Ca を添加し、100°C で 5 h 熱処理すると HAp が検出された。マイクロ CT で HAp の存在位置をマッピングすると、HAp は多孔体全体にわたって分散していることが確認された (図 1)。マイクロ CT で調べた気孔率は、80LBG-20GG/AG 多孔体の場合が 70.3% であったが、POs-Ca や $s\text{-HAp}$ を複合化すると 80% を超えることが分かった。 $s\text{-HAp}$ を複合化すると、疑似体液の吸水率は 1426% となり、これを反映して多くのヒト血液を吸収できることが確認された。

以上、天然高分子と $s\text{-HAp}$ を複合化して新規の骨止血材料を作製した。今後、複合多孔体の作製過程において X 線回折と THz スペクトルの併用により相変化を追跡していく予定である。

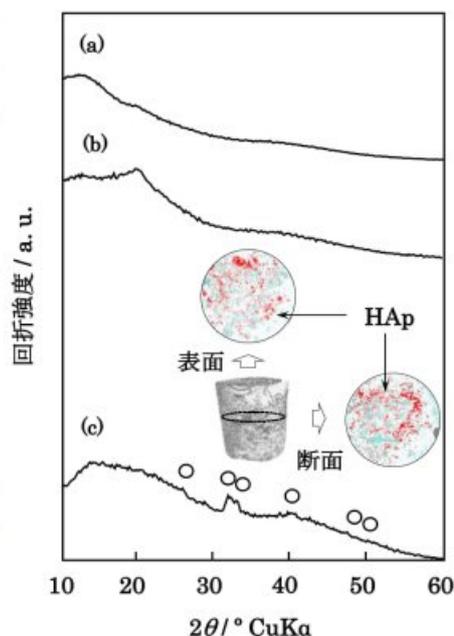


図 1 多孔体の XRD 図とマイクロ CT 像
 (a) 80LBG-20GG/AG 多孔体
 (b) 80LBG-20GG/AG/POs-Ca 多孔体
 (c) 80LBG-20GG/AG/ $s\text{-HAp}$ 多孔体

走査型イオン伝導顕微鏡による生体組織イメージング法の高精度化 ～帯電試料表面のイメージングシミュレーション～

Improvement of imaging techniques for biological tissue samples
by scanning ion conductance microscopy: Imaging simulation of charged sample surface

新潟大医、牛木辰男、早津学、北海道大学 水谷祐輔
静岡大電研 ルイスマサル、○岩田 太、

1. 研究目的

走査型イオン顕微鏡 (SICM) [1]は、電解液中に置かれた試料表面の表面形状を高解像度で測定できる。SICMは、液体状態の細胞や組織などの生体試料の画像化に広く利用されている[2]。しかし、検出されるイオン電流は試料の表面電荷の影響を受けやすく、得られる画像にアーティファクトが発生しやすい。今年度は帯電試料表面の測定法について、シミュレーションで検証することを目標とした。

2. 研究成果

SICMイメージングにおいて、表面電荷の影響を低減・除去するための先行研究としてACモード[3]やバイアス変調モード[4]が開発されている。しかし、これらはロックイン検出が必要であり、イメージングに時間を要してしまう。表面帯電の影響を受けにくいイメージング手法として、DCバイアスの低電圧を印加したホッピングモードも報告されているが[5]、検出されるイオン電流信号が小さくなり、感度が低下してしまう。我々は、表面帯電の影響を受けにくく、正確な表面形状を取得するために、DCバイアス電圧を印加したダブルバレルナノピペットを用いて、帯電の影響なく表面形状を正確に取得する手法を提案している[6]。この方法では、バイアス変調ロックイン検出やDCバイアスを低電位にする必要はない。このセットアップでは、2つのチャンネル間のイオン電流を検出することで、電荷の影響を受けない表面形状像を得ることができる。さらに、ダブルバレルナノピペットを用いた電荷分布のイメージング技術も提案している。本発表では、提案手法の3次元モデルを用いた数値シミュレーションの結果を報告し、表面形状と電荷分布のイメージング性能について評価した。Fig. 1に、ダブルバレルナノピペットを用いた表面形状および電荷分布のイメージングのためのSICMセットアップの概略を示す。Fig.2は、各マッピングモデルでシミュレーションしたアプローチ曲線を示している。

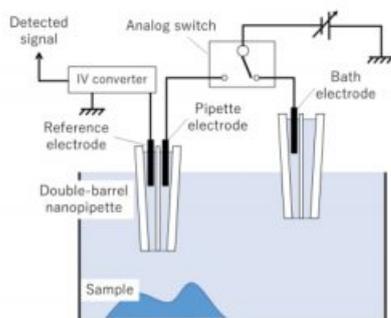


Fig. 1 The schematic of the proposed SICM

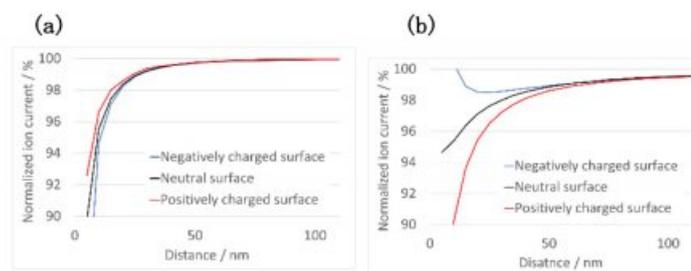


Fig. 2 Approach curves for (a) the proposed SICM and (b) conventional SICM

- [1] P. K. Hansma, B. Drake, O. Marti, S. A. C. Gould, C. B. Prater, *Science* 243 (1989) 641
 [2] T. Ushiki, M. Nakajima, M. Choi, S. J. Cho, F. Iwata, *Micron* 43 (2012) 1390
 [3] K. McKelvey, S. L. Kinnear, D. Perry, D. Momotenko, P. R. Unwin, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 13735
 [4] D. Perry, R. Al Botros, D. Momotenko, S. L. Kinnear, P. R. Unwin, *ACS Nano* 9 (2015) 7266
 [5] A. Page, D. Perry, P. Young, D. Mitchell, B. G. Frenguelli, P. R. Unwin *Anal. Chem.* 88 (2016) 10854.
 [6] F. Iwata, T. Shirasawa, Y. Mizutani, T. Ushiki, *Microscopy* 70 (2021) 423

医療及び生物医学用途イメージングデバイスと光符号

Imaging Devices and Optical Codes for Medical and Biomedical Applications

University of Limerick: Michael Vynnycky

Universidad Autonoma de Madrid: Kostadin Koroutchev, Alberto Suarez

Shizuoka University: Kamen Kanev, Vyngantas Mizeikis

1. 研究目的

The direct ophthalmoscope (DO) and the drug-eluting stent (DES) are two examples of important biomedical devices. The DO is used by health professionals as part of the eye fundus examination, in order to search for anomalies within the eye. Teaching and evaluating DO examination competency is particularly challenging. VR- and AR-based DO simulators require input devices that are representative of the direct ophthalmoscope, and the choice of input device can have a significant impact on the ease of use of the entire simulation. The potential impact of interaction techniques on VR- and AR-based DO simulators has led us to explore usability issues associated with mobile AR used in combination with a Styrofoam head, and a 3D-printed direct ophthalmoscope replica as alternative tangible user interfaces, tabletop displays for multiuser visualization, interaction and augmentation, and early prototyping of VR DO eye examination. On the other hand, one way to understand the operation of a DES is via a first-principles approach, involving the construction of deterministic mathematical models that consist of systems of highly coupled nonlinear partial differential equations and take into account the physical phenomena that are occurring, as well as the material properties, geometry and operating conditions.

2. 研究成果

During the current year, we have built upon our previous work that compared the usability of current VR controllers and hand-tracking interaction methods employed in VR- and AR-based direct ophthalmoscopy simulators [1]. We began with five participants randomly exposed to the HTC Vive, Valve Index, and Microsoft HoloLens hand gesticulation 3D user inputs and continued with 13 more participants randomly exposed to the Oculus Quest controller and the Oculus Quest hand-tracking system. The usability results indicate that physical VR controllers are more practical and functional for virtual interactions. With respect to the obtained results, the Microsoft HoloLens 1 hand tracking presented the participants with difficulties when utilizing hand gesticulation, where inaccurate gesture recognition and registration induced frustration leading to higher SUS scores in favor of the HTC Vive and Valve Index controllers. On the other hand, as regards mathematical modelling, we have so far employed a surface mean plane approximation to describe the microporous surface of a metal stent covered with solid drug, obtaining a one-dimensional diffusion-based asymptotic model [2]. Going forward, we will investigate the educational capacity of the employed mathematical modelling approach and its suitability for augmented learning, in the context of novel advanced materials and devices developed at the Research Institute of Electronics, Shizuoka University.

3. 参考文献

- [1] Chan, M., Uribe-Quevedo, A., Kapralos, B., Jenkin, M., Jaimes, N., Kanev, K., Virtual and Augmented Reality Direct Ophthalmoscopy Tool: A Comparison between Interactions Methods, Multimodal Technologies and Interaction, 2021, 5 (11), 66. DOI:10.3390/mti5110066.
- [2] Vynnycky, M., Assunção, M. O. & Kanev, K., Applied Mathematical Modelling of Drug-Eluting Stents, presented at the 6th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2021), 2-3 December 2021.

ナノ粒子を用いたアップコンバージョンによる バイオイメージングの開発

Development of bioimaging by the up-conversion using nanoparticle

静岡大学工学部化学バイオ工学科 川井秀記

静岡大学電子工学研究所 三村秀典

静岡大学電子工学研究所 早川泰弘

1. 研究目的

三重項-三重項消滅(triplet-triplet annihilation: TTA)を利用したアップコンバージョン(up-conversion: UC)は、低出力の光でもエネルギーの低い長波長の光を短波長に変換できることから、様々な分野での応用が期待されている。なかでも、EPR(enhanced permeability and retention)効果を用いたドラッグデリバリーシステムの技術を応用することで、部分選択的ながん細胞のイメージングが可能である。本研究では、リン脂質の自己集合により形成されるリポソームを用いて、水溶液中におけるTTAに基づくUCの評価を行った(Fig. 1)。

2. 研究成果

増感剤に白金を配位したオクタエチルポルフィリン(PtOEP)、発光剤に9,10-ジフェニルアントラセン(DPA)を用いた。リン脂質には、1,2-ジパルミトイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)を使用した。発光スペクトルは、窒素バブリングを行い、Nd:YAGレーザーの第二高調波532 nmで励起し、マルチチャンネル分光器を用いて測定を行った。

PtOEPとDPAを内包したDPPCリポソーム溶液に、532 nmのレーザーでPtOEPを励起すると、645 nm付近にPtOEP由来のりん光とともに、励起光より短波長である430 nm付近にDPAの発光が生じた。これは、リポソーム内でアップコンバージョンが起きていることを示している。

また、Fig. 2に室温(25 °C)での発光強度で規格したときのりん光およびアップコンバージョン発光の相対強度の変化を示す。室温(25 °C)から温度を上昇させていくと、PtOEPのりん光が徐々に減少し、それに伴いUC発光強度が増大し、35~40 °Cにおいて5倍以上になった。これは、DPPCリポソームの二重層膜内部の流動性が増加し、色素間のエネルギー移動効率が上昇したためと考えられ、DPPCの相転移温度(41 °C)とよく一致している。さらに温度を上昇させると、UC発光は一転低下していった。これは、温度上昇に伴いPtOEPにおける励起三重項状態からの無輻射失活の過程の寄与が増大したためと考えられる。

以上のことから、色素含有ナノ粒子(リポソーム)において、ヒトの体温付近においてアップコンバージョン発光が著しく増大することから、バイオイメージングへの応用が期待される。

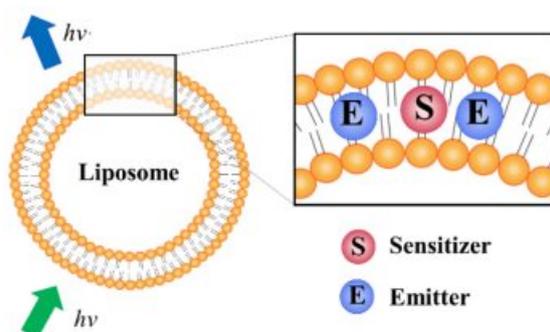


Fig. 1 Up-conversion in DPPC liposome.

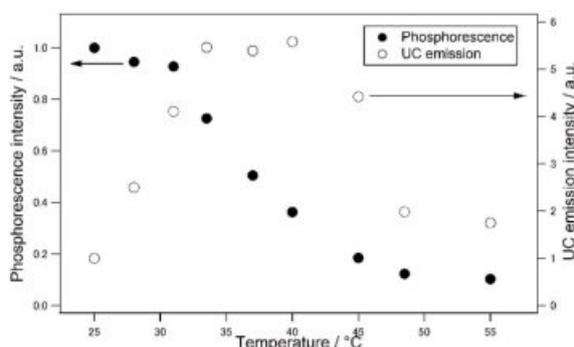


Fig.2 Temperature dependence of phosphorescence and UC emission of PtOEP (10 μ M)/DPA (100 μ M) in aqueous solution containing DPPC (5.0 mM) liposomes excited at 532 nm.

医用画像診断装置の性能向上に向けた新規シンチレーターの開発

Development of novel scintillators to improve the performance of medical diagnostic imaging equipment

奈良先端科学技術大学院大学, 河口 範明, 加藤 匠, 中内 大介, 柳田 健之
 東北大学 大学院工学研究科, 越水 正典
 静岡大学 電子工学研究所, 青木 徹

1. 研究目的

X線撮影（レントゲン）、X線CT、陽電子放出断層撮影（PET）など放射線を利用した医用画像診断装置の検出部にはシンチレーターが搭載されている。シンチレーターは放射線の照射により発光する材料で、光検出器と組み合わせることで放射線検出に用いることができる。シンチレーターは高エネルギーの放射線を可視光に変換する機能を有する医用画像診断装置におけるコア部材であるため、その特性向上は装置性能の向上に直結し、例えば、シンチレーターの放射線との相互作用確率を向上できれば患者の被ばく量の低減につながり、発光量を向上できれば高解像度化につながる。現状、X線検出用にPr:Gd₂O₂SセラミックスやTl:CsI単結晶が、PETにおけるガンマ線検出用にCe:Lu₂SiO₅単結晶がよく用いられているが、我々は生体医歯工学共同研究拠点を利用した共同研究を通じ、従来にない優れたシンチレーターの開発を目指し、新しいコンセプトの材料群について研究を進めた。

2. 研究成果

2. 1 Pr:GdTaO₄単結晶シンチレーターの開発

タンタル（Ta）を含有する酸化物系のタンタレートは、シンチレーターとしてはこれまでほとんど検討されてこなかったため、その特性については不明な点が多かった。しかし、純粋酸化物系であることから、硫黄（S）元素を含むGd₂O₂Sやヨウ化物のTl:CsIと比べ、優れた化学的安定性が期待できる。我々はPr:Gd₂O₂Sと類似のX線誘起発光を生じることを期待し、タンタレート的一种であるGdTaO₄にプラセオジウム（Pr）を添加した材料系について検討した。その結果、図1に示すような良好な光透過性を有するPr:GdTaO₄単結晶の作製に成功し、大気中で安定な材料であることを確認した。また、Pr:Gd₂O₂Sと同様にPr³⁺の4f-4f電子遷移に伴う高強度なX線誘起発光を生じることを確認した¹⁾。



図1 Pr:GdTaO₄ 単結晶。

2. 2 GaNエピタキシャル薄膜のナノ秒発光の観測

PET用のシンチレーターには高い発光量や短い減衰時定数などの特性が求められる。現在主流のCe:Lu₂SiO₅単結晶はCe³⁺の5d-4f遷移に伴う発光が利用されており、減衰時定数は約 40 ns で高速発光と言えるが、次世代のTime of Flight（TOF）PETの実現に向けて、ナノ秒台のさらに高速な発光を生じるシンチレーターの開発が求められる。我々は発光中心イオンを用いたシンチレーターの減衰時定数には限界があると考え、半導体の励起子発光について基礎研究を進めた。結果、図2に示すように、X線照射下のGaNエピタキシャル薄膜が比較対象のZnO単結晶に匹敵するナノ秒台の減衰時定数（1.6ns、8.7nsの二成分）の発光を生じることがわかり、さらにZnO単結晶を上回る数万 photons/MeV の高い発光量を有することを確認した²⁾。

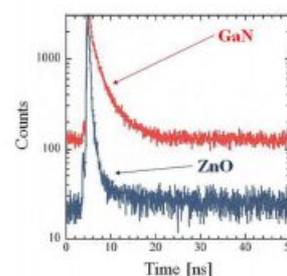


図2 GaN及びZnO単結晶のX線誘起発光減衰曲線。

3. 参考文献

- 1) D. Nakauchi et al., Radiat. Phys. Chem. **182**, 109390 (2021)
- 2) T. Yanagida et al., Appl. Phys. Express **14**, 082006 (2021)

医療用プラスチックのテラヘルツ識別

Terahertz discrimination of medical plastics

芝浦工業大学 デザイン工学部, 田邊匡生
静岡大学 電子工学研究所, 佐々木哲朗

1. 研究目的

プラスチック材料は医療においても様々な活用がなされており、材料としての強度特性から表面の清浄度までの品質管理が必要である。現状では使用回数を少なく、かつ使用期間を短くすることで品質を保持しているが、使用しているプラスチックの状態を非接触でその場計測できれば、医療の安全をさらに高めることができる。本研究ではプラスチックを構成する分子鎖の振動状態に敏感であるテラヘルツ波を用いて、テラヘルツ波の反射特性からプラスチックの劣化と表面付着物を識別できる手法を開発する。代表的な医療用プラスチックのPVC、PP、PA、PE、PC、ABS、PSについて、紫外線照射や熱劣化における機械強度とテラヘルツ反射強度の相関を明らかにするとともに、識別に有効な周波数を探索、さらに表面に各種イオンが付着するときの反射率変化についての知見を得る。

2. 研究成果

2. 1 添加剤のテラヘルツスペクトルに対する影響

図1は臭素添加ABS樹脂の臭素添加量とテラヘルツ周波数帯における屈折率の関係である。添加量の増加にともない、テラヘルツ帯の屈折率が大きくなることが確認でき、添加量による屈折率増加の傾きから添加量を推測することができる。現在のリサイクル現場で使用されている近赤外光の反射率に基づく選別では添加剤に関する情報を得ることができないが、テラヘルツ波を活用することで素材識別だけでなく添加剤に関する情報を得ることができる。1 THzよりも高周波数領域での透過測定はGaPから近赤外レーザの光混合により発生する単色テラヘルツ光源とする周波数可変システムで測定している[1]。

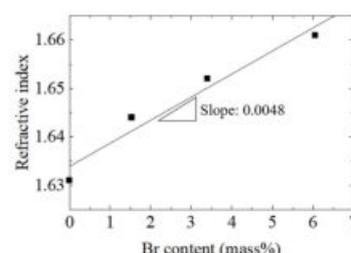


図1 Br添加によるABSのテラヘルツ屈折率変化

2. 2 テラヘルツスペクトルに反映される紫外線劣化の影響

測定対象のひとつは紫外線照射により劣化したポリエチレンとした。図2に示すようにPEの分子鎖間振動とテラヘルツ波は2.1 THzで共鳴吸収し[2]、分子鎖が短くなるとその周波数は高周波数にシフトすることを確認しているが、分子鎖長と周波数シフトの定量的な関係は説明できていない。この相関を説明できれば、ポリエチレンに対するマテリアルリサイクルの可否を定量的に評価できるようになる。劣化機構は分子鎖の切断による重合度の低下が知られており、分子鎖長が短くなるとポリエチレンは脆くなるためにマテリアルリサイクルができない。現在は非破壊で長い分子鎖をもつポリエチレンと選別できないために、ほとんどのポリエチレンが焼却処分（サーマルリサイクル）されている。もし、分子鎖の長短が非破壊で識別できれば、熱可塑性のポリエチレンは分子鎖が短くなるまで資源循環できることになり、有効に活用できるようになる。

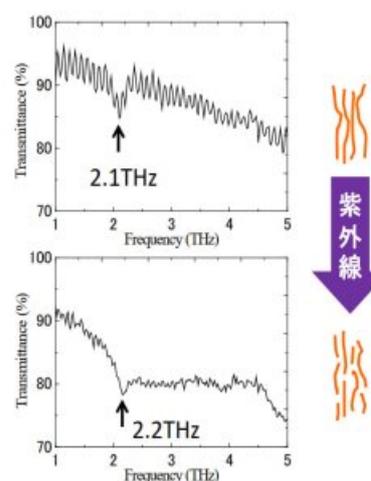


図2 UV照射前後におけるPEのテラヘルツスペクトル

3. 参考文献

- 1) K. Suto, T. Sasaki, T. Tanabe, K. Saito, J. Nishizawa, M. Ito, Review of Scientific Instruments 76, 123109 (2005)
- 2) M. Tasumi, S. Krimm, Journal of chemical physics 46, 755-766 (1966)

4H-SiC/SOI-Siウェハ接合技術を用いた 耐放射線イメージセンサ用途画素プロセス

SOI-Si/4H-SiC pixel fabrication process using wafer bonding for radiation hardened image sensors

広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 目黒達也, 堤 将之, 黒木伸一郎
量子科学技術研究開発機構 高崎量子応用研究所 武山昭憲, 大島武
産業技術総合研究所 先進パワーエレクトロニクス研究センター 田中保宣

1. 研究目的

原子炉における監視用途として、放射線照射下で長期的に動作可能なイメージセンサが求められている。放射線耐性に優れた半導体材料としてシリコンカーバイド(SiC)が挙げられる[1-4]。本研究では異種基板接合を用いてSiC-MOSFETとSi-PDを組み合わせた画素デバイスについての検討を行った。

2. 研究成果

2. 1 可視光画素デバイス

本研究で作成された3Tr画素デバイスは4H-SiC nMOSFETsと、シリコンフォトダイオード(Si-PD)を備える。4H-SiC/SOI-Si基板接合の手法として、4H-SiC熱酸化膜を介した直接接合を用いた[5]。両基板の表面親水化処理後に、清浄雰囲気中で基板同士を接合した。接合は両基板の接触部から自動的にウェハ全面へと広がり、完了する[6]。画素の顕微鏡写真を図1に示す。画素の出力振幅が緑色光 550nmにおいて、200 luxから800 luxの間で線形的に増加することが確認できた[7]。これは、4H-SiC/SOI-Si基板接合技術を用いることにより、SiC基板上での可視光が検出可能な画素デバイスを実証するものである。

2. 2 SiC画素プロセスの発展

本研究で培われたSiC画素プロセスは、高温・高放射線照射下での使用を目的とする紫外線イメージセンサ[8]、および医療用途を目的とする中性子センサ開発へその一部が発展的に使用されている。

3. 謝辞

本研究の一部は文部科学省「国家課題対応型研究開発推進事業 英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業 戦略的原子力共同研究プログラム」(H28-30年度)、科研費基盤研究(A)JP20H00252、基盤研究(B)JP17H03253、国際研究加速基金(国際共同研究強化)JP15KK0240の支援のもと実施した。

4. 参考文献

- 1) S. S. Suvanam et al., IEEE Tran. Nucl. Sci., 64, 852-858 (2017).
- 2) S.-I. Kuroki et al., Mat. Sci. Forum, 858, pp864-867 (2016).
- 3) J. Kajihara et al., ICSCRM2017, WE.DP.4 (2017).
- 4) H. Shuoben, et al., IEEE J. Electron Devices Soc., vol. 8, pp116-121 (2020).
- 5) F. Hasebe, et al., Materials Science Forum, 963, 726-729 (2019).
- 6) U. Gösele et al., Annu. Rev. Mater. Sci., 28, pp215-241 (1998).
- 7) T. Meguro et al., ICSCRM2021, We-P-29 (2021).
- 8) K. Nishigaito et al., ICSCRM2019, Th-P-44 (2019).

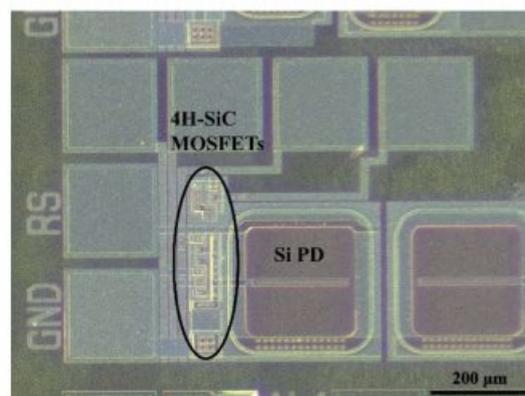


図1 画素の光学顕微鏡写真

耐災害性の高いセキュアな地域型ネットワーク

Disaster resistance and secure local network

明石工業高等専門学校 電気情報工学科, 井上一成, 井上勢大, 三浦有央
 広島大学 ナノデバイスバイオ融合科学研究所 小出哲士

1. 研究目的

病院内や病院間、さらに院外患者自宅や施設、また災害時の避難所など地域間を繋ぐ安心・安全な通信を目指し研究を実施した。扱う情報の秘匿性からセキュアな通信、及びストレージ（データ保持）を考慮し、さらに障害や災害への耐性、途切れない通信堅牢性を特徴とする。本研究では、例えば災害発生により一般回線が遮断停止しても稼働が可能な非IP型通信に着目し、次の2つの手法を提案する。

- ・LTE/5Gや有線・無線LANではないLPWA（Low Power Wide Area）によって地域LAN網を形成する。
- ・IPパケットに代表されるアドレス指向ではなく、データによって検索と制御を行う。

以上の提案について、試作と評価を通して実用化に向けた有用性を示すことを本研究の目的とする。

2. 研究成果

2. 1 防災、耐災害性と省電力通信

LPWA通信による地域情報の可視化を示した。図1に明石から三木、加古川、姫路、淡路島などおよそ20km範囲の非IP型通信範囲を示す。一般回線とは独立した地域通信網である。LPWAは省電力型通信であり一度の情報量が極めて小さい、そのためエンドノード（デバイスやセンサー）を一旦ゲートウェイで集約し、緊急性のないデータはゲートウェイで待機するLPWAへの優先制御を行った。（ゲートウェイインテリジェンス）

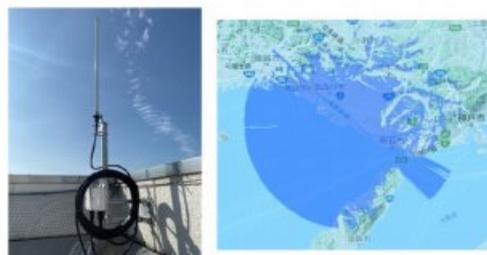


図 1

2. 2 移動型の地域データ取得

本年度は、地域の環境情報や資源情報を動的に更新する目的で自転車に実装するゲートウェイを試作した。高速道路など自動車による粗粒度情報と差別化する地域における細粒度情報をLPWAで集約し可視化した。図2は本校近辺での環境情報の取得の様子を示したものである。

2. 3 データ指向型通信とストレージ

通信パケットは、センサーが取得するデータに時刻や場所がスタンプされた単純な構成でありIPパケットに見られるアドレスは存在しない。また情報の秘匿性からパケットは符号化・暗号化することが望ましい。すなわち符号化されたデータへの検索や制御が必要となる。

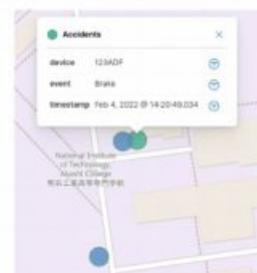


図 2

本研究ではSHA256及びMD5による圧縮データを準備し検索キーとの類似度を評価した。simハッシュの適用により符号化情報について距離検索の有効性を示した。

3. 参考文献

- 1) 大前 裕輝, 山崎 祐輝. “明石高専を拠点とする地域 IoT と LPWA のマイコン実装”, 明石工業高等専門学校 電気情報工学科 令和元年度卒業研究論文 (2020).
- 2) 蔭山 幸太, 御牧 凌. “高齢化社会への LPWA マイコン実装による IoT を用いた対応”, 明石工業高等専門学校 電気情報工学科 令和2年度卒業研究論文 (2021).
- 3) 保下拓也. “LPWA を用いた IoT バスロケーションシステムとその応用に関する研究”, 情報処理学会第80回全国大会, pp. 3-421 (2018).
- 4) 朝枝 仁, 松園和久, 大岡 睦. “情報指向型ネットワーク技術, 情報通信研究機構研究報告”, Vol. 64, No. 2, pp. 93-102, (2018).

高速・高解像度三次元イメージングによる全神経細胞活動の一括定量技術の開発

High-resolution, high-speed volumetric imaging of neurons

広島大学大学院 統合生命科学研究科 杉 拓磨
静岡大学 電子工学研究所 臼杵 深

1. 研究目的

行動を規定する神経回路の動作原理を理解するためには、行動中の動物個体の全神経細胞の活動を非侵襲に一括定量することが最も効果的である。¹⁾ そのためには、各神経細胞に発現させたカルシウムインディケータの蛍光を高速かつ高解像度に3次元で捉える技術開発が必要となる。このような開発目的において、我々が独自開発したライトフィールドイメージングの高解像度化技術²⁾は有望な技術である。本研究では、この技術を世界に先駆けて、モデル動物の1つである線虫*C. elegans*に応用し、非侵襲に行動中の動物の全脳イメージングを実現することを目的とする。

2. 研究成果

新規三次元イメージング顕微鏡として高解像度ライトフィールド顕微鏡を開発した。(図1)さらに、線虫*C. elegans*の高分解能ライトフィールド蛍光観察を行った。(図2)

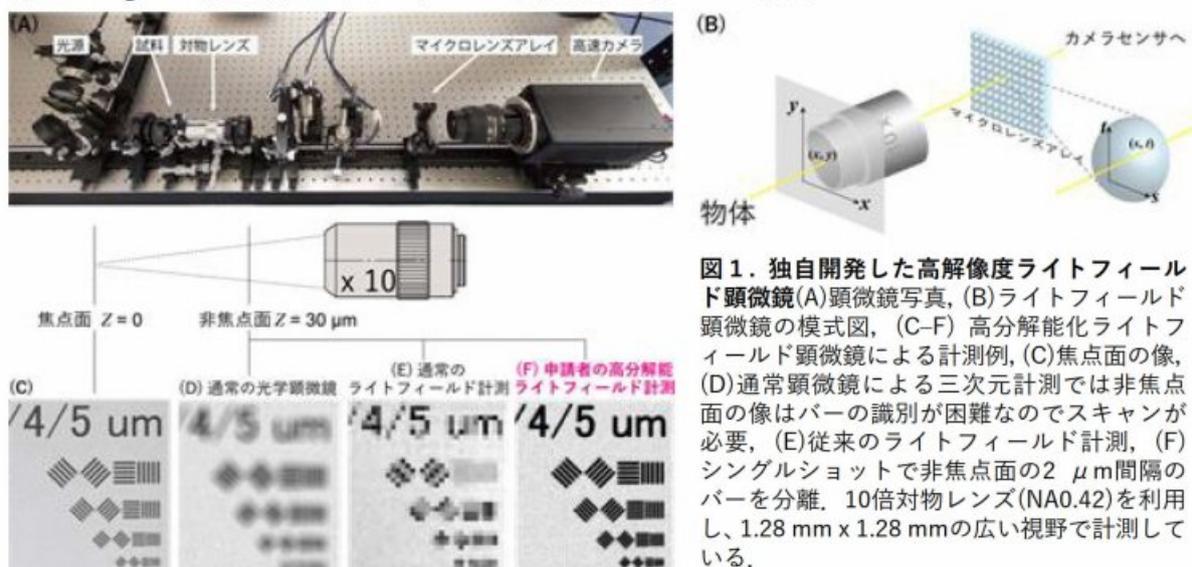


図1. 独自開発した高解像度ライトフィールド顕微鏡(A)顕微鏡写真, (B)ライトフィールド顕微鏡の模式図, (C-F) 高解像度化ライトフィールド顕微鏡による計測例, (C)焦点面の像, (D)通常顕微鏡による三次元計測では非焦点面の像はバーの識別が困難なのでスキャンが必要, (E)従来のライトフィールド計測, (F)シングルショットで非焦点面の2 μm間隔のバーを分離, 10倍対物レンズ(NA0.42)を利用し, 1.28 mm x 1.28 mmの広い視野で計測している。

3. 参考文献

1) Sugi T*, Ito H*, Nishimura M, Nagai KH*, *C. elegans* collectively forms dynamical networks, *Nature Commun* Vol.10 No.1, 683, 2019.
2) Usuki S*, Miura K, High-Resolution Tolerance Against Noise Imaging Technique Based on Active Shift of Optical Axis, *International Journal of Automation Technology* Vol.5, No.2, pp.206-211, 2011.

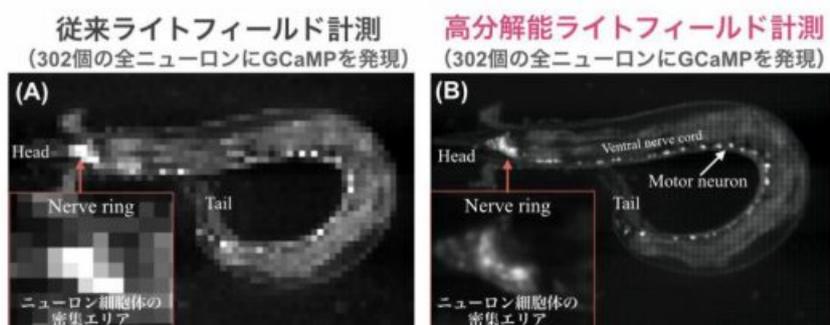


図2. 高解像度ライトフィールド顕微鏡による *In vivo* の生理的条件下における蛍光観察(線虫 *C. elegans*) 広視野での高解像度化を確認した。線虫の脳に相当するニューロン細胞体が密集するエリアを拡大して表示した。

大腸がん診断支援のための NICE/JNET 所見分類に基づく画像解析システム

Image Analysis System based on NICE/JNET Findings Classification of Colorectal Tumor for Real-Time Computer-Aided Diagnosis System

広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 片山大輔, 呉泳飛, 小出哲士
 名古屋工業大学工学研究科 玉木徹, JR広島病院 吉田成人
 広島大学大学院医歯薬総合研究科 岡本由貴, 岡志郎, 田中信治
 システムクラフト 杉原利彦, 杉原尚樹

1. 研究目的

消化管内視鏡検査は広く多くの医師により行われているが、その診断は感性や経験に左右されることがある。コンピュータ診断支援 (Computer-Aided Diagnosis: CAD) は医用画像に対してコンピュータ解析された定量的評価結果を客観的指標として利用するものである。CADは定量的な数値や処理画像を医師に提示することによって、医師の主観にとらわれず病変の客観的診断を可能にし、診断の正確度向上が期待できる。我々研究グループはこのCADシステムの実現を目指している。

2. 研究成果

2.1 消化管画像強調観察内視鏡画像解析による客観的指標の構築と検証

大腸NBI (Narrow Band Imaging) 拡大内視鏡にて、腫瘍性病変および非腫瘍性病変の撮影および動画の保存を行い、病理組織診断を反映するコンピュータ診断に適したJNET (The Japan NBI Expert Team) 所見分類と非拡大内視鏡のためのNICE (NBI International Colorectal Endoscopic) 所見分類に基づいた診断基準を設定するための臨床データの集積を行った。

2.2 深層学習を用いたNICE/JNET所見分類のための識別器の構築と検証

最新の内視鏡による学習用内視鏡画像の集積を行い、深層学習を用いたNICE/JNETのための学習アルゴリズムの開発と識別器を構築し、認識精度90%を達成した。

2.3 ソフトウェア・ハードウェア協調設計によるリアルタイム画像処理システムの開発と検証

画像処理の複雑度や並列度に合わせたアルゴリズムの柔軟な高速化 (リアルタイム処理) が可能な画像処理向け再構成可能なFPGAをターゲットとし、ソフトウェア・ハードウェア協調設計により、リアルタイム内視鏡動画診断支援システムを構築した。

2.4 内視鏡動画診断支援のためのデータベース

構築システムの開発と検証

臨床データから病変部を取り出し、病変画像データと元の内視鏡画像を自動的に関連づけるデータベースと、病変部のトリミングを医師が容易にできるソフトウェアと深層学習のための学習データ作成が容易にできるソフトウェアを開発し、統合システムの拡充を行った。

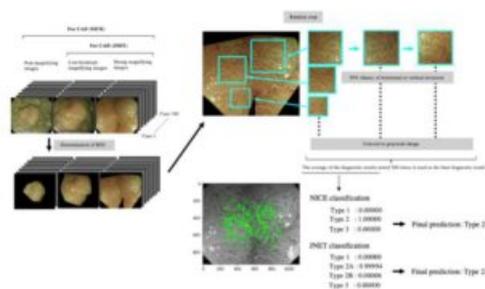


Figure 1. Diagnostic flow of the CADs from an endoscopic image to the final prediction. CADs, computer-aided diagnosis; JNET, Japan NBI Expert Team; NICE, NBI International Colorectal Endoscopic; NICE classification: Type 1, 0.00000; Type 2, 0.00000; Type 3, 0.00000; JNET classification: Type 1, 0.00000; Type 2A, 0.00000; Type 2B, 0.00000; Type 3, 0.00000.

3. 発表論文

- 1) Yuki Okamoto et al., "Development of multi-class computer-aided diagnostic systems using the NICE/JNET classifications for colorectal lesions", Journal of Gastroenterology and Hepatology 37 (2022) pp. 104–110, DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15682>
- 2) Daisuke Katayama, et al., "A Lesion Classification Method Using Deep Learning Based on NICE Classification for Computer-Aided Diagnosis System in Colorectal NBI Endoscopy", Proc. of the 36th International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers, and Communications 2021(ITC-CSCC2021), pp. 158-161, (2021).
- 3) Ryuichi Michida, et al., "A Lesion Classification Method Using Deep Learning Based on JNET Classification for Computer-Aided Diagnosis System in Colorectal Magnified NBI Endoscopy", Proc. of the 36th International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers, and Communications 2021(ITC-CSCC2021), pp. 158-161, (2021).

AI技術を活用した異常呼吸の自動検出

Automatic detection of abnormal breathing using AI techniques

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 杉野貴明, 堀内榛香, 奥本皓士郎, 中島義和
 東京医科歯科大学 呼吸器外科, 小林正嗣, 中島康裕, 瀬戸克年, 大久保憲一
 静岡大学 電子工学研究所, 三村秀典
 ヤマハ株式会社 技術本部 研究開発統括部, 和田洋平, 谷高幸司, 鈴木克典

1. 研究目的

肺疾患患者の周術期管理においては、医療従事者が長期に渡り患者の呼吸状態を頻回に確認する必要があるため、呼吸の自動モニタリングが望まれている。また、新型コロナウイルス感染症の流行により、その期待はさらに高まっている。現在、呼吸モニタリングにはパルスオキシメータが標準的に用いられているが、患者が危険な状態に陥る前の呼吸状態の悪化を早期に検知することは難しい。そこで、我々の研究グループでは、肺疾患や感染症患者の胸郭変動を計測・解析することで、異常呼吸を早期に自動検出できる呼吸モニタリングシステムの開発を進めている^{1),2)}。本研究では計測信号の周波数特性に着目し、人工知能(AI)技術を活用することで異常呼吸を自動検出する手法の確立を目的とする。

2. 研究成果

肺切除術を受けた肺がん患者を対象に、術後1日間の間、変位センサ(Gummistra, ヤマハ株式会社)³⁾を胸部両側の第6-8肋間に貼付し、胸郭変動を呼吸信号として計測した。この計測信号を基に、呼吸信号の周波数特性を解析するとともに、AIを用いて呼吸信号から異常呼吸の自動検出を実施した。

2. 1 呼吸信号の周波数解析

呼吸信号は複数の周波数から成る基底波で構成され、時間変化を伴うことから、複素ウェーブレット変換により呼吸信号の周波数スペクトルとパワーを導出した(図1)。ウェーブレット解析の結果より、異常呼吸時には周波数スペクトルとパワーのそれぞれにおいて周期的な変動を有すること、呼吸信号には基底波が存在することを明らかにした。

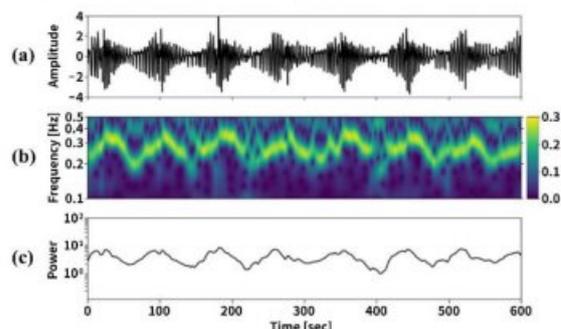


図1 異常呼吸波形の複素ウェーブレット変換結果
 (a) 呼吸信号, (b) 周波数スペクトル, (c) パワー

2. 2 AIによる呼吸信号からの異常呼吸検出

経時データのAI解析手法の一つであるLong short-term memory (LSTM)を用いて呼吸信号の周波数スペクトルの周期的な変動を捉え、異常呼吸の自動検出を行った。LSTMは微小な入力値の変化に敏感に働くため、入力データのパターン削減を目的とした前処理手法を検討し、学習の安定化と検出精度の向上を試みた(図2)。肺がん患者20例の呼吸信号を基に異常呼吸検出実験を行った結果、量子化、ブロック化、テンプレート化の前処理の導入により、学習が安定するとともに検出精度が向上し、適合率97.7%、再現率99.1%の異常呼吸検出精度が達成された。

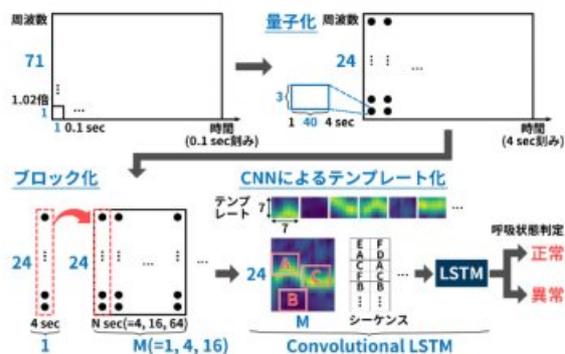


図2 異常呼吸検出のワークフロー

3. 参考文献

- 1) M. Kobayashi, Y. Wada, Y. Okumiya, et al., J Thorac Dis. 13(5), 3051–3060(2021)
- 2) Y. Nakajima, T. Sugino, M. Kobayashi, et al., Healthcare 9(8), 981(2021)
- 3) K. Suzuki, K. Yataka, Y. Okumiya, et al., ACS Sensors 1(6), 817–825(2016)

多チャンネル無線式空間分解NIRSによる筋組織血液動態マッピング

Mapping of muscle tissue hemodynamics using multi-channel wireless spatially resolved NIRS

静岡大学電子工学研究所 庭山雅嗣, 宮澤良真
東京医科大学 木目良太郎

1. 研究目的

社会の高齢化に伴い末梢動脈疾患 (PAD) の患者数が増加しているが、PAD の症状を早期に発見したり病状変化をモニタリングしたりする簡便な手法の確立が望まれている。また、介護やリハビリテーションの現場で利便性よく評価できる手法やツールに対するニーズも高い。PADの評価を行う際に近赤外分光計測(NIRS)のアシストを用いる研究が進展してきているが、評価用設備を要する点や測定装置の利便性がまだ十分ではないことも影響し、現場での利用は限定的である。本研究では、皮膚血流の影響を受けにくい空間分解式NIRS装置を多チャンネル化・小型化・無線化するとともに、測定結果をマップ化してヘモグロビン回復速度を直感的にわかりやすく提示できるシステムの構築を目的とした。

2. 研究成果

2. 1 理論解析

本研究で選択した送受光器間距離は20 mmと30 mmであり、その2点の光強度の差異から筋組織の吸収係数を算出することとなる。大腿部の脂肪層の影響に関する過去の研究²⁾のとおり、脂肪層の厚みが測定感度を低下させるが、個人差による散乱係数の差異なども考慮するために光伝播解析を行った。その結果、脂肪層が9 mmよりも厚いケースでは脂肪層3 mmの場合に比べ、筋組織の信号が10分の1以下になるとともに、筋組織形状や静脈などによる生体の不均質性の影響を多く受けることが示された。

2. 2 装置開発

2波長LED (770 nm, 830 nm) と2つのフォトダイオード、マイコン、通信IC、コイン電池からなるNIRSモジュールを試作した (図1)。重量は11 gで厚みは8 mmであるため、装着時の負担は小さく、Bluetoothによる無線化で利便性を高めている。6つのモジュールを同時に動作させて、Android端末でデータを取得した。

2. 3 実測

大腿部にセンサを装着し、仰臥位から膝が約90度になるように随意運動を行う場合と、介助者の力により膝を曲げる介助運動を行う場合について血液動態計測を行った。なお、実験は静岡大学倫理委員会で承認され、インフォームドコンセントを得て行われた。酸素化ヘモグロビン濃度動態から動作後の回復速度を求めた結果を図2に示す。マップ化により随意/介助運動の相関や部位による差異がわかりやすくなるとともに、小型無線化で大きく利便性が向上し、多様な現場での活用が期待できる。

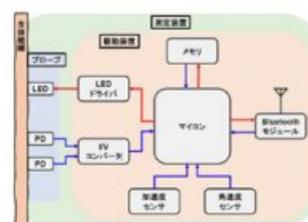
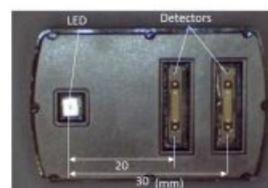


図1 開発したNIRSモジュール (上)と内部のブロック図(下)

0.566597	2.402582	0.109827	0.252225	0.603667	0.194676
0.516627	1.39774	1.664877	0.198382	1.005448	0.167301

図2 随意運動(左)と介助運動(右)における酸素化ヘモグロビン回復速度マップ

3. 参考文献

- 1) F. Manfredini, N. Lamberti, V. Ficarra, E. Tsolaki, et al., *Diagnostics (Basel)*, 16;10(5):312 (2020)
- 2) M. Niwayama, *J. Biomed. Optics*, 23(3), 1-4 (2018)

仮想環境を用いた音声関連忠実知覚の効果調査研究

Examining the Effect of Sound on Haptic Fidelity Perception in Virtual Environments

Ontario Tech University: Bill Kapralos, Patrick Hung, Miguel Vargas Martin, Andrew Hogue,
and Alvaro Joffre Uribe

York University: Michael Jenkin, Robert Allison, Robert Codd-Downey

Shizuoka University: Kamen Kanev, Hiroshi Inokawa

1. 研究目的

The objective of the project during the current year was to examine the application of different immersive technologies in anesthesia training. Our work has predominantly focused on cognitive skills development (e.g., learning the steps of a procedure), and to this end, we have developed a serious game that focuses on the cognitive aspects of anesthesia-based crisis resource management (ACRM) training [1]. More recently, we developed the Unity Simulator for Epidural Insertion Training (USEIT) VR-based haptic-enabled cost-effective system that simulates an epidural procedure [2]. Here we describe the addition of the USEIT simulator to the ACRM serious game and also discuss ongoing work that will couple the USEIT simulator with a data glove to allow various manual dexterity tasks to be simulated.

2. 研究成果

We have developed a virtual scenario as part of the ACRM serious game where the trainee must insert the epidural needle (using the USEIT simulator) into the spine of the virtual patient. Formal testing of the usability and effectiveness of the system coupled with multimodal (sound, haptic, and vision) interaction effects will be conducted once the COVID-19 situation permits so. The present system focuses on the epidural procedure while the simulations of other psychomotor skills, particularly those that involve manual (hand) dexterity, have still to be added. For this, we are examining the adoption of the novel Data Glove conceived at the Research Institute of Electronics and employed in other joint projects [3]. The use of this data glove and its thin, non-bulky makeup will provide trainees the ability to not only naturally grab/grasp objects but also hold the object in a manner similar to how they would in a real world setting. This will support the simulation of a large range of actions including the common anesthesia-based task that involves grasping a medication vial with one hand and "popping" the cap off with the thumb and withdrawing the medication into a syringe with a safety needle using the other hand. Although formal testing is still required, we anticipate that the USEIT simulator and data glove will position our ACRM serious game system as a more complete anesthesia training solution that can be used in practical tasks.

3. 参考文献

- [1] K. Wilcocks, B. Kapralos, A. Uribe-Quevedo, F. Alam, and A. Dubrowski, "The anesthesia crisis scenario builder for authoring anesthesia crisis-based simulations," *IEEE Transactions on Games*, 12(4):361-366, 2021.
- [2] J. Moo-Young, T. M. Weber, B. Kapralos, A. Quevedo, and F. Alam. "Development of Unity Simulator for Epidural Insertion Training (USEIT) for replacing current lumbar puncture simulators", *Cureus Journal of Medical Science*, 13(2):e13409, 2021. doi 10.7759/cureus.13409..
- [3] F. Gelsomini, E. Tomasuolo, M. Roccaforte, P. C. K. Hung, B. Kapralos, A. Dubrowski, A. Uribe-Quevedo, K. Kanev, M. Hosoda, and H. Mimura, "Communicating with humans and robots: A motion tracking data glove for enhanced support of deafblind," *55th Hawaii Int. Conf. on System Sciences*, Maui, Hawaii, US, 2022/1, pp. 1-9.

先端的な手と指の動作追跡と分析に用いたAI強化データグローブ

AI Data Glove Enhancements for Advanced Hand and Finger Motion Tracking and Analysis

McGill University: Benjamin C. M. Fung

Ontario Tech University: Patrick C. K. Hung, Akira Tokuhira, Alvaro Uribe-Quevedo

Shizuoka University: Kamen Kanev, Hidenori Mimura

1. 研究目的

This project's long-term objective is to utilize Artificial Intelligence (AI) enhancements of the Data Glove for advanced hand and finger motion tracking that can be employed in different applications. In particular, we aim to investigate how the AI Data Glove enhancements could facilitate the recovery process of patients who suffer from finger or hand injuries. Common hand injuries include broken tendons and ligaments in fingers due to various accidents. While many patients can eventually recover most of their hands' functions, they often need to physically visit the hospitals every week to perform long and repetitive exercises with the physiotherapists. In the process, the physiotherapists need to monitor the patient's hand movement closely and immediately correct the patients' movements, whenever needed. The whole duration may need to span from a few months to a year or even longer. We investigate, therefore, how the Data Glove enhanced with advanced AI technologies, and more specifically with deep learning methods, can be used to optimize the current time-consuming physiotherapy procedures and reduce the time for hospital visits. We also explore applications of the hand and finger related motion tracking and analysis in the core of this project to areas such communication assistance for deafblind, multimodal interactions with social robots, and others.

2. 研究成果

We have designed and developed a communication system based on an advanced motion tracking Data Glove for enhanced support of the deafblind. The Data Glove allows for high fidelity determination of finger postures with consequent identification of the basic Malossi alphabet signs. The designed Data Glove-based communication interface requires minimal adjustments to the Malossi alphabet and can be mastered after a short training. The natural interaction style supported by the Data Glove and the popularity of the Malossi alphabet among the deafblind should greatly facilitate the broader adoption of the developed interface [1]. Further, we have created user experience guidelines to help design wearable multi-device user interfaces. Results from exploratory research analyzing usability and user experience issues in multi-device games related to hand gesture interactions are also presented. The initially collected dataset is based on our experience with designing multi-device game prototypes involving social robots controlled by wearables including but not limited to the Data Glove [2].

3. 参考文献

- [1] F. Gelsomini, E. Tomasuolo, M. Roccaforte, P. C. K. Hung, B. Kapralos, A. Doubrowski, A. Uribe-Quevedo, K. Kanev, M. Hosoda, and H. Mimura, "Communicating with Humans and Robots: A Motion Tracking Data Glove for Enhanced Support of Deafblind," The 55th Hawaii International Conference on System Sciences (HICSS-55), Maui, Hawaii, United States, 2022/1, pp. 1-9.
- [2] A. Salgado, B. C. M. Fung, P. C. K. Hung, H. Mimura, K. Kanev, A. Tokuhira, and A. Uribe-Quevedo, "User Experience Aspects in Wearable Multi-Device Applications Designed for Health Systems: Lessons Learned," The 6th International Symposium on Biomedical Engineering, Hamamatsu, Japan, 2021/11, pp. 1-2.

系統的な相互システムとバイオメトリクスデバイスの開発統合

Systematic Development and Integration of Interactive Systems and Biometric Devices

Sapienza University of Rome: Paolo Bottoni, Maria De Marsico, Emanuele Panizzi
The University of Aizu: Michael Cohen, Shigaku Tei, Rentaro Yoshioka, Yutaka Watanobe
Shizuoka University: Hidenori Mimura, Kamen Kanev, Federico Gelsomini

1. 研究目的

The project focuses on multimodal and multimedia augmented interactions with enhanced physical objects and surroundings, analyzing and developing proper methodologies and technological means to realize such experiences. In this view, the capture and recognition of the context in which interactions occur is fundamental, so as to ensure that the user receives appropriate information. In particular, data from different types of devices can provide different clues for identifying the current context of interaction [1]. The ability to identify such a context can be beneficial in different ways. First, recognizing the current context may ensure that the behaviour of a device is adapted to best support users in performing their actions. Second, the context in which an action is executed can be stored with a log of information characterizing that action. Finally, information from previous activities can be retrieved and presented to the users, to enable them to base their current actions on the outcomes of previous ones. Also, Machine Learning techniques can be used to construct categories of context-related phenomena [2].

2. 研究成果

With a view to this focus on context, we have carried on research and experimentation on the use of context in annotation activities. In particular, we have developed Contextify, a note-taking and organizing application for Android smartphones, which allows users to take quick notes that are automatically associated with the context in which the interaction takes place, as described by several sources of information [1]. The user can then exploit context information to perform different activities, such as sorting notes based on context similarity and automatically retrieving notes when he or she returns in the same context identified at note creation time. Contextify has been applied in educational settings to facilitate retrieval of information pertaining to topics presented in the lesson a student is following. A scenario has been proposed for usage in medical settings. For example, a surgeon can take notes on the anamnesis of a patient with a disease requiring surgery, on literature relative to that disease, or on procedures to be used in the operating room to perform that particular surgery, notes that can be then retrieved when the time of executing the surgery comes. Contextify maintains an open definition of context, under a wide categorization of *user-related*, *organizational*, or *physical* context, so that integration of new components of context is facilitated. Basically, any data which can be sensed at interaction time can be construed as contributing to defining the context for that interaction [2].

3. 参考文献

- [1] P. Bottoni, F. Di Tommaso, K. Kanev, E. Panizzi, "Context-aware Production and Retrieval of Annotations in Biomedical Settings," *The 6th International Symposium on Biomedical Engineering ISBE2021*, Hamamatsu, Japan, December 2-3, 2021, 2p.
- [2] E. Bassetti, A. Luciani, E. Panizzi, "ML Classification of Car Parking with Implicit Interaction on the Driver's Smartphone". *INTERACT (3) 2021*: 291-299.

生体応用へ向けた細胞機能評価 スクリーニング用マイクロ・ナノパターンの試作

Trial produce of micro/nano-patterns to screening in the initial evaluation of cell functions for biomedical applications

北海道大学・大学院歯学研究院, 赤坂 司
東北大学・多元物質科学研究所, 中川 勝, 伊東駿也
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所, 宮内昭浩

1. 研究目的

生体内において微細構造は役割を持つ。そこで微細構造をデザインし、インプラントや歯の表面にて構築して役立てたい。その前段階として、本課題ではスクリーニング用マイクロ・ナノパターンの試作を行い、一例として骨芽細胞の石灰化能を評価した。

2. 研究成果

2. 1 スクリーニング用マイクロ・ナノパターンの作製 :

スクリーニング用微細な多種パターンをデザインし、レーザー描画・現像によるリソグラフィを用いてSiのマイクロ・ナノパターンを作製し原版とした。次に、プラスチック材料としてシクロオレフィンポリマー (COP) フィルムを用い、原版上に被せて熱ナノインプリント法にて転写した。その後、プラズマ処理・UV滅菌を行い細胞培養に使用した。

2. 2 パターン上での細胞機能評価 :

パターン例として、ピラーパターン上にてヒト骨芽細胞様細胞Saos-2を石灰化誘導培地にて培養し、石灰化能の違いを検討した (図)。培養 2 週間後、石灰化物をアリザリンレッドにてカルシウムを染色した結果、ピラー直径やピッチにより大きな違いが現れた。いずれも平面よりもパターン化した方が石灰化量は高くなり、ピラー (直径 $2\mu\text{m}$, 間隔 $2\mu\text{m}$) が一番高かった。まだ一部の例ではあるが、石灰化能をスクリーニング的に評価できるパターン系列の候補を挙げる事ができた。また、細胞の接着斑を観察したところ、ピラー形状に応答した比較的強固な接着であることが分かった。

2. 3 石灰化物の評価 :

骨芽細胞様細胞Saos-2が産生した石灰化物の詳細検討をSEM、SEM-EDS、MicroXRF (AttoMap; Sigray Inc.)にて観察検討中である。SEM-EDSより、石灰化物はパターン表面のコート状沈着物および不定形球状物として観察された。MicroXRFによる元素マッピングでは、EDSよりクリアーに観察でき、石灰化物の形状・分布・密度がより反映した観察が可能であった。いずれもの場合も平面よりもパターン化した方が石灰化物は多く産生していた。今後、さらに詳細観察を行っていく予定である。

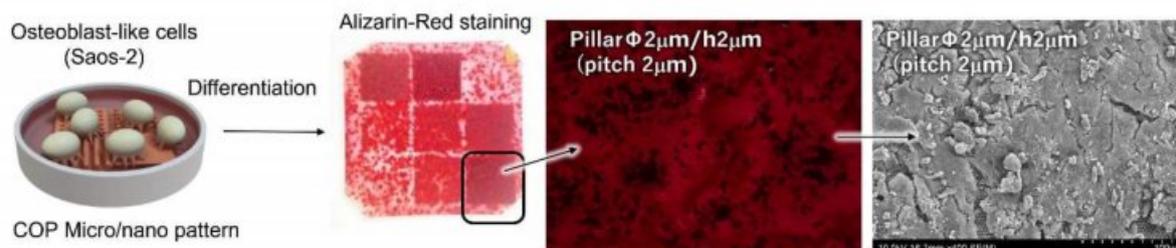


図 スクリーニング用パターンを用いた骨芽細胞様細胞の石灰化評価例

唾液中の尿酸モニタリングを目的とした マウスガード型バイオセンサに関する研究

A mouthguard biosensor with telemetry system for monitoring of uric acid in saliva

東京工科大学 工学部, 荒川貴博

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 飯谷健太, 當麻浩司, 三林浩二

1. 研究目的

近年、運動不足・飽食により高血圧や高尿酸血症などの患者数が増加している。高値の尿酸値は、痛風の発症だけでなく、2型糖尿病や尿路結石との相乗的作用により腎虚血を発症することから、尿酸値の変化を捉え、自ら適切に管理する必要がある。現在、尿酸値の測定は採血にて行われるが、簡便かつ非侵襲的な評価法、さらには日内変動の評価法が求められている。東京医科歯科大学、センサ医学分野では、先行研究にてフレキシブルグルコースセンサ等を開発しており、日常ケア用のデバイスとしてキャビタスセンサ(Cavitas Sensor)を提唱し、生体成分モニタリング用のバイオ/化学センサを多数開発している^{1,2}。本研究では、マウスガード材料を用いて尿酸測定用のマウスガード型バイオセンサを作製し、無線通信により口腔内で唾液尿酸値の連続測定が可能なマウスガード型尿酸測定センサを作製した。

2. 研究成果

2. 1 マウスガード型バイオセンサの作製

マウスガード型センサの概要図を図1に示す。センサの作製では、まず金属との密着性の高いマウスガード材料である(polyethylene terephthalate glycol, PETG, ERKODENT)上にスパッタ法にて、Pt電極(作用電極)、およびAg電極(対極/参照電極)を、ステンシルシールをマスクとして成膜し、塩化処理にてAg/AgCl電極を作製した。また、Pt電極上へのウリカーゼの固定化では、生体適合性に優れ、機械的強度の高い光架橋性poly(MPC-co-EHMA-co-MBP)(PMEHB)を利用し、ウリカーゼ、リン酸緩衝液(pH 7.4)及びPMEHB(5wt% in EtOH)を混合した溶液をPt電極感応部に滴下し、紫外光照射による架橋にて包括固定し、センサを作製した。

2. 2 尿酸バイオセンサの特性評価

リン酸緩衝液中で本センサの特性を調べたところ、尿酸濃度に応じた出力電流値の増加が観察された。また、応答特性を調べたところ、90%出力に要する時間は24秒(10 μmol/L)と良好な応答性が観察された。またセンサの定量特性を調べたところ、0.1-10 μmol/Lの範囲にて尿酸の定量が可能で、高い再現性も確認できた。

2. 2 MESNA処理による夾雑成分の影響低減

唾液尿酸の電気化学計測において、唾液中に含まれる成分(グルコース、乳酸、尿素、アンモニア、クエン酸、アスコルビン酸等)の影響が考えられる。図3は各成分を唾液中濃度に調整し、MESNA修飾したセンサに負荷した結果を示す。尿酸以外の成分には出力応答をほとんど示さず、ウリカーゼの基質特異性に基づく選択性が確認された。未修飾センサではアスコルビン酸は15%の出力があり、MESNAによる静電排斥フィルタの効果と考えられる。

3. 参考文献

- 1) Mitsubayashi, K et al., Cavitas Sensors: Contact Lens Type Sensors & Mouthguard Sensors. *Electroanalysis*, 28 (6) 2016.
- 2) Arakawa, T et al., A Wearable Cellulose Acetate-Coated Mouthguard Biosensor for In Vivo Salivary Glucose Measurement. *Analytical Chemistry*, 92 (18), 2020.

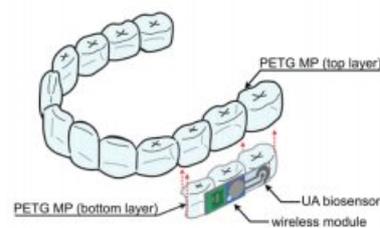


図1 マウスガード型バイオセンサ

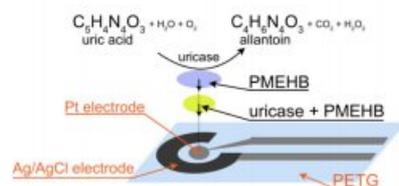


図2. ウリカーゼによる尿酸計測

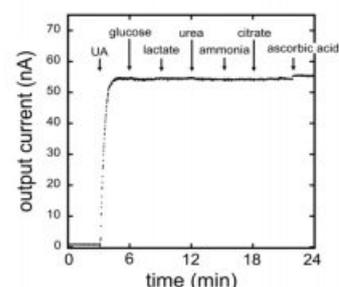


図3 尿酸と夾雑物の出力比較

光反応性ポリマーを用いたプラズモン共鳴制御による 高感度生体分子検出

Highly sensitive detection of bio molecules by active control of plasmon resonance using photo-responsible polymers

大阪大学大学院 生命機能研究科、石飛 秀和
静岡大学 電子工学研究所、小野 篤史

1. 研究目的

これまで生体分子の高感度検出には、表面プラズモンセンサー、水晶発振子マイクロバランス法、酵素結合免疫吸着法が用いられてきた。これらの測定法は非常に高感度に微量の環境物質や生体分子を検出可能であるが、1分子を検出できる検出感度はない。本研究では、局在型表面プラズモン共鳴 (Localized Surface Plasmon Resonance: LSPR) の共鳴波長を制御することで、1分子レベルで生体分子を検出できる測定法の開発を目指す。具体的には、金ナノダイマーを構成する金ナノ粒子の間隔を光反応性ポリマーを用いてナノスケールで制御することでプラズモン共鳴波長を制御し、それぞれの生体分子の共鳴 (吸収) 波長にプラズモン共鳴波長を一致させることで共鳴ラマン散乱を誘起し、ラマン散乱光スペクトルを検出する。分子固有のラマン散乱スペクトルから分子種を同定するとともに、その濃度を散乱光強度から測定する。金ナノダイマー構造によるギャップモードプラズモンと共鳴ラマン現象を掛け合わせることで、1分子検出感度を実現する。

2. 研究成果

昨年度は、アゾ分子を金ナノ粒子に直接化学修飾し、アゾ分子の光異性化に伴う分子構造変化を駆動力として利用した光駆動方式によって、金ナノ粒子を操作して、金ナノダイマー構造の作製を行うため、アゾ分子の金ナノへの修飾・合成手法について検討した。本年度は、アゾ系ポリマーを粒子化し、光トラッピングなどで金ナノ粒子間に移動した後に、粒子の光誘起形状変化を利用した金ナノ粒子間距離制御を目指し、アゾ系ポリマーの粒子化法の検討と、作製した粒子の形状変化特性を調べた。

アゾ系ポリマーとして、poly(disperse red 1 methacrylate) (PMADR1, Product No. 579009, Aldrich; Tg = 82 °C)を用いた。まず、アゾ系ポリマーの粉末をクロロホルムに5mg/mlの濃度で溶かし、その溶液をマグネティックスターラーで24時間攪拌した。次に、ポア径0.2 μmのフィルターを用いて2回フィルタリングを行い、融け残った残留物を除去した。さらに、溶液と水を混合した後、超音波洗浄機でコロイド化 (乳化) した。その結果、水層とクロロホルム層に分離することを確認した後に、粒子化したアゾ系ポリマーを含む水層から溶液を取り出し、ガラス基板上に滴下し、乾燥させた。

合成したアゾ系ポリマー粒子に直線偏光のレーザー光を照射し、その形状の変化をCCDカメラで測定した。その結果、直径1.5 μmのアゾ系ポリマー粒子が照射時間の経過とともに偏光方向に伸びること確認した

(図1)。照射時間60 minで長軸の長さが2.55 μmになる (光照射前の直径から1.7倍伸長する) ことが分かった。この結果から、照射時間を調整することでナノスケールで形状変化を制御できることが分かった。今後は、合成したアゾ系ポリマー粒子を金ナノ粒子間に配置し、粒子の光誘起形状変化を利用した金ナノ粒子間距離制御を試みる。

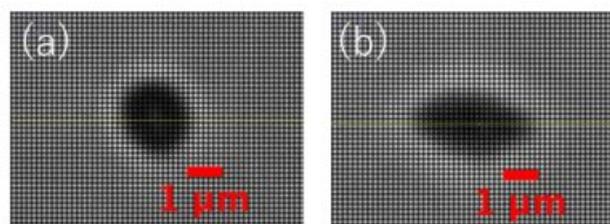


図1 アゾ系ポリマー粒子の光照射による形状変化。
(a)光照射前、(b)60 min 照射後。偏光方向は画像横方向

ワイヤレスpHセンサモジュールの小型化、高感度化の追求

Pursuit of Small Wireless pH Sensor Module with High Resolution

東京工業大学 未来産業技術研究所 石原 昇, 伊藤 浩之,
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 田畑美幸, 宮原裕二

1. はじめに

pH計測は、ヘルスケア、環境モニタリング、食品や化学製品の生産管理など様々な分野で活用されている。我々は、小型高感度でどこにでも設置できるIoT (Internet of Things) デバイスとしてワイヤレスpHセンサモジュールの研究開発を推進してきた。pHセンサデバイスは、小型化に有利なプローブ型のIr/IrOx電極[1]を選択し、その情報を無線で送信する回路の高性能化技術(小型化、低消費電力動作化、高感度動作化)を追求した。以下にこれまでの研究成果をまとめる。

2. 研究開発したワイヤレスpHセンサモジュール技術

(1) オープンソースハードウェア (OSH) 技術によるモジュール化: pHセンシングデバイスからのアナログ電圧信号をデジタル情報に変換するADC-IC, オープンソースのマイコンボード (Arduino Pro Mini), 無線インターフェースモジュール (ZigBee) の組合せによる回路の構成法, 設計法を明らかにし, 図1に示すペンシル型モジュールの実現に成功した[2].

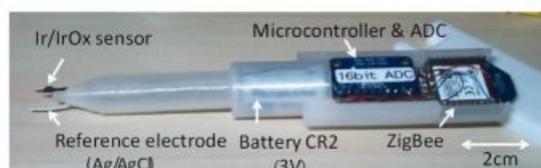


図1 OSHによるワイヤレスpHセンサモジュール

(2) 小型化、低消費電力化への取り組み: しかし、前記モジュールは、電力消費が大きい(20~30mA@3.3V)ため大容量バッテリーの搭載が必要となり、長時間動作化、小型化を制限した。そこで、pHセンサからの電圧信号変化を周波数変化に変換する①低消費電力センサインタフェースIC (3.2μW@1V) [3]を新たに開発し、ADC-ICとマイコン部をこのICに置き換えた。さらに②無線通信を無線信号反射を利用する構成 (920MHz帯を使用) とし、電力を多く消費していたZigBeeを不要化した。これら①と②の技術により消費電力を1000分の1以下に低減し、コイン電池で長時間動作できる小型モジュール (図2) を実現した [4, 7].

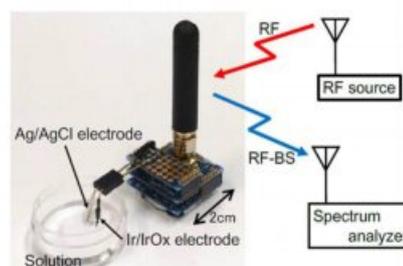


図2 小型低電力ワイヤレスpHセンサモジュール

(3) バッテリレス動作化: さらにモジュールのメンテナンスフリー化 (電池交換不要) を目指し、バッテリーなしでのセンシング動作の実現を目指した。モジュールへの電力供給技術として、コイルの磁気共鳴を利用するワイヤレス電力伝送技術 (WPT) に着目した。図2のアンテナを平面コイルに置き換えた構成とし、5.8MHz帯の信号で電力を供給し、反射信号によりセンサ情報を得るバッテリーレス動作の実現に成功した[5, 8].

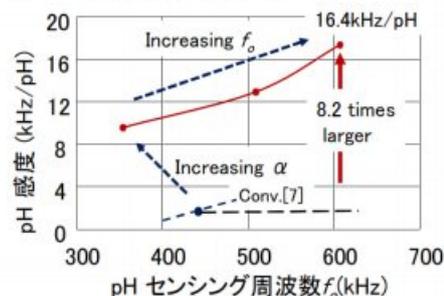


図3 pHセンシングの高感度化

さらに、今年度、プリント基板上的コイルを小サイズの巻線コイルに置き換えることにより、10mm角ほどのサイズでバッテリーレス動作を実現できる見通しを得た。

(4) pHセンサ感度の改善: 高感度化回路技術を考案し、上記①のセンサインタフェースICを改善した。その結果、図3に示す8.2倍のpH感度特性の実現に成功した [6, 9].

3. 結論: 以上、小型、低消費電力、高感度のワイヤレスpHセンサモジュール技術を開拓した。

(参考文献) [1] M. Tabata et al., Procedia Engineering, Elsevier, 168 (2016), pp. 598 - 601, 2016. [2] 石原 他, 平成28年度 生体医歯工学共同研究拠点 成果報告書, [3] 石原 他, 平成29年度 同 報告書, [4] 石原 他, 平成30年度 同 報告書, [5] 石原 他, 令和元年度 同 報告書, [6] 石原 他, 令和2年度 同 報告書, [7] S. MORITA et al., Digest of the 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE), P1-37, pp.136-137, 2018/11/8., [8] ZiXuan LI et al., Dig. of the 4th IEBC, P1-36, 2019/11/14. [9] N. Ishihara et al., Dig. of the 6th ISBE, V1-23, 2021/12/2.

Development of techniques for blood stain mapping for forensic medical applications

Tetiana Zelenska¹, Kateryna Zelenska², Olena Vynohradova-Anik³, Toru Aoki⁴

¹Kyiv Regional Bureau of Forensic Medical Examination, 7 Oranzhereina Street, Kyiv 04112, Ukraine

²Faculty of Physics, Taras Shevchenko National University of Kyiv, 60 Volodymyrska Street, Kyiv 01033, Ukraine

³Physiology Department, Bogomolets National Medical University, 34 Peremohy Avenue, Kyiv 02000, Ukraine

⁴Research Institute of Electronics, Shizuoka University, 3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu 432-8011, Japan

*Corresponding author e-mail: tatiana.s.zelenska@gmail.com

Introduction: Blood stain identification, spot recognition and mapping are important parts of monitoring automatization during solving the cases in forensic medicine. In this work, it was proposed to use a python code that can help to get fast mapping of blood evidences on different surfaces and materials at a crime scene.

Materials and Methods: The photographs were taken in a laboratory in 10 minutes after blood stain deposition. For final testing of the code and its applicability, blood spots on various free images from internet were used. A SimpleImage module for python was used. A function find_stains that was employed to recognize and highlight blood stains in red is presented in Insert 1. The rest of the image, except blood stain area has been converted to a gray scale.

```

7 def find_stains(filename):
8     image = SimpleImage(filename)
9     for pixel in image:
10         average = (pixel.red + pixel.green + pixel.blue) // 3
11         # check where is stain - sufficiently red or not
12         # make stain red, other pixels - grayscale
13         if pixel.red >= average * INTENSITY_THRESHOLD:
14             pixel.red = 255
15             pixel.blue = 0
16             pixel.green = 0
17         else:
18             pixel.red = average
19             pixel.blue = average
20             pixel.green = average
21     return image

```

Insert 1. A function find_stains realized with a python language that can recognize blood stain areas on a picture of a crime scene, highlight it in red and make gray the rest of the picture.

Results and Discussion: The function find_stains is based on if-else statement which compares a red component of each pixel in a photograph with an average color value in order to distinguish reddish pixels. Color of a stain is generally changed with time due to modifications in a hemoglobin form and resulted in variation of its color. Also, it is affected by a color of a background such as cloth, road, grass colors etc. as seen from sample images in Figs. 1 and 2 (input).

A blood stain, deposited on a white medical gauze, before and after application of the function find_stains, is shown in Fig. 1. As seen from Fig. 1 (b), the pattern of the stain contour can be recognized in detail. Variation of the intensity_threshold parameter allows to determine blood stains on different surfaces (Fig. 2).

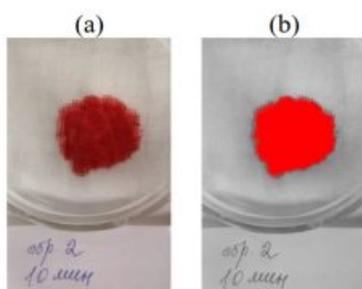


Fig.1. An input picture of a blood stain on a white medical gauze, taken in 10 minutes after its deposition (a) and a highlighted blood stain after application of the function find_stains (b).

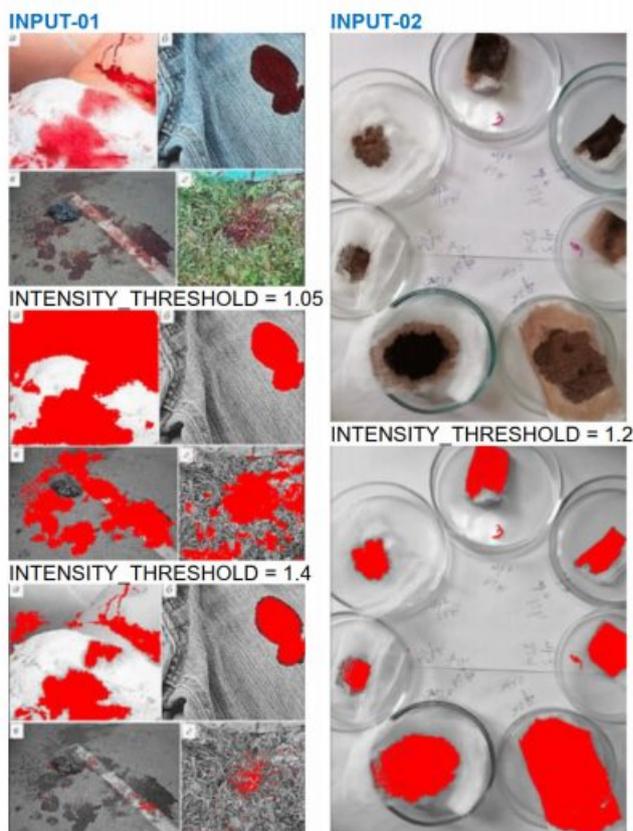


Fig.2. Input photos of crime scenes (input - 01) and blood spots deposited on white medical gauze in the lab taken in 10 minutes after its deposition (input - 02) (a) and highlighted blood stain after application of the function `find_stains` (b).

Conclusions: Thus, detection accuracy of blood stain contours and mapping of the areas, contained blood stains, depends on the color of a stain and the color of the surfaces on which they are deposited. Choosing an optimal parameter of the intensity threshold for the function `find_stains` for each case allows mapping of blood stains on a crime scene. The method potentially can be improved by introducing additional parameters, for example, color correction of a blood stain taking into account color of the materials and surfaces.

Acknowledgement: This research was partly supported by 2021-2022 Cooperative Research Project No. 2057 at Research Center of Biomedical Engineering, Japan, adopted as 2021 Cooperative Research at RIE, Shizuoka University.

Biography

Tetiana Zelenska is a lead expert in forensic medicine at Kyiv Regional Bureau of Forensic Medical Examination in Kyiv, Ukraine. She graduated from Taras Shevchenko National University of Kyiv, Faculty of Biology in 1984. Her main area of expertise is traffic accidents.

流通医薬品の品質確保に向けたテラヘルツ分光法を用いた医薬品の品質評価手法の開発

Development of quality evaluation approach for pharmaceuticals on the market using terahertz spectroscopy

国立医薬品食品衛生研究所, 坂本知昭, 知久馬敏幸
静岡大学, 佐々木哲朗

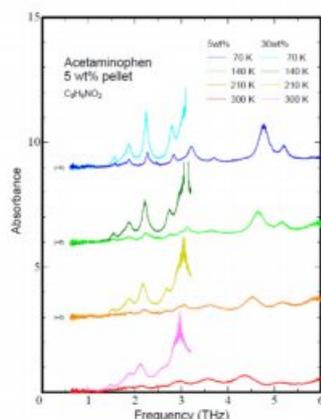
1. 研究目的

新規分析手法を医薬品の公定試験法として導入するために標準化研究は不可欠である。現在、公定試験法としての活用を目指して標準化を進めているテラヘルツ分光法は、主としてフォノン振動を反映するスペクトルを得ることができ、局所振動を得る中・近赤外スペクトル及びラマン分光法と異なり1本の吸収線から化合物の同定が可能である。しかし、一方で医薬品品質評価において設定が要求される化合物同定のための規格試験（確認試験）では、スペクトルとの化学構造の一致性が要求されることが多く、結晶形や計測条件でスペクトルの相似性が変化することがあるテラヘルツスペクトルにおいては、規格試験法として規定された条件設定の妥当性を示すために様々な技術的要件を検討することが必要である。この技術的要件は、医薬品承認申請時において申請者ならびに審査当局の両者にとって、規格試験の適格性を示し、また判断するために重要である。規格試験法としてテラヘルツ分光法を適用する際の技術的要件を本研究によって示すことで、申請側ならびに当局側の双方に客観的な導入アプローチの一例を示すことが可能となる。そこで標準的テラヘルツスペクトルならびにその計測条件を示すことを目的のひとつとして本研究を行った。本年度は、薬局・薬店でも入手可能なOTC医薬品の中でも風邪薬など汎用性の高い医薬品に含まれる原薬の標準的スペクトルの調製を行った。

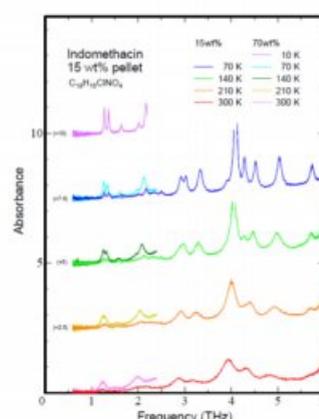
2. 研究成果

2. 1 標準的スペクトルの取得と公表

本研究では、主として日本薬局方に記載されている医薬品を対象として、条件検討を行った。例えば、ポリエチレンへの希釈濃度、計測時温度（10 K, 70 K, 140 K, 210 K, 300K）などを中心に、解熱、鎮痛、また去痰作用をもつ医薬品原薬について検討した。これらのスペクトルデータは静岡大学 電子工学研究所 佐々木研究室に設置したスペクトルデータベース（THz Spectral Databases for Pharmaceuticals, https://www.rie.shizuoka.ac.jp/~thz/shizuoka_univ_sasaki_lab_database/）に併せて掲載した。



代表的な解熱鎮痛薬の
アセトアミノフェンのTHzスペクトル



代表的な消炎鎮痛薬の
インドメタシンのTHzスペクトル

SPアンテナ付SOIフォトダイオードを用いた集積化バイオセンサーの性能向上に関する研究

Study on performance improvement of integrated biosensors using SOI photodiode with SP antenna

静岡大学 電子工学研究所 佐藤弘明, 猪川 洋
 聖隷工業大学 大学院工学研究科 辻 寧英

1. 研究目的

本研究では、高感度と高効率を両立する生体分子間相互作用の分析を目指し、ワンチップに多数の屈折率測定型バイオセンサーを集積できるものを開発してきた。金の表面プラズモンアンテナ (SPアンテナ) 付SOI (silicon-on-insulator) フォトダイオード (図1) [1]は、シロ糖水溶液のようなバルク検体の測定においては屈折率測定型バイオセンサーの代表例である表面プラズモン共鳴 (SPR) センサーと比肩する性能が得られ[2]、またSOI集積回路技術を利用できるため、本研究の目標に対して有望である。一方で分子間相互作用の測定においては、SPアンテナ表面のごく近傍の屈折率変化を捉える必要があるが、所望の分子の結合に伴う応答変化が雑音レベルに埋もれるほど小さいといった問題があったため、有限差分時間領域 (FDTD) 法に基づく電磁界解析を利用し、光照射条件を見直した。本報告ではその条件を適用し、分子結合に伴うセンサーの応答変化を解析した結果について示す。

2. 研究成果

解析に用いた構造を図2に示す。SPアンテナは周期境界条件によって単位周期のみを計算した。検体となる生体分子は、屈折率 $n_{\text{analyte}} = 1.5$ の均質膜として金のSPアンテナ周辺に固定化されると仮定し、分子が積まれていく状況は、膜厚 t_{analyte} の増加として表現される。生体分子の結合に伴う実際の膜厚変化を把握するため、平坦な金薄膜上にシステアミン→ビオチン→アビジンの順に固定化し、エリプソメトリによる膜厚測定を実施した (図3)。SPアンテナの周期は $p = 330 \text{ nm}$ 、 340 nm とし、それら2つのフォトダイオードの外部量子効率における差分出力 (2フォトダイオード方式) [2] をFDTD法によって評価した。入射光は波長 685 nm で斜めに入射される平行光とした。入射角は (1) 差分出力の変化が最大と予測された $\theta = 17.9^\circ$ と、(2) 従来の測定で適用した $\theta = 16.4^\circ$ とした。図4に解析結果を示す。 $\theta = 17.9^\circ$ の場合、差分出力の変化は膜厚の増加に伴ってほぼ線形的に増加しており、 $\theta = 16.4^\circ$ の場合と比較すると高感度に検出できることが示唆された。なお、同図中の矢印は、図3の膜厚変化と、それに対応した差分出力の変化を示している。

3. 参考文献

- (1) H. Satoh, et al., IEEE Trans. Electron Devices, vol. 60, pp. 812-818, 2013.
- (2) 磯谷他, 電子情報通信学会技術報告, EST2020-16, 2020.

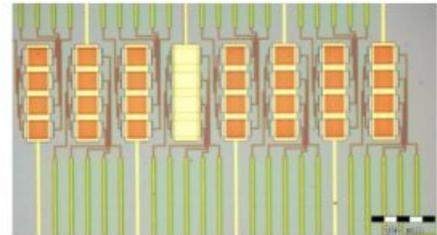


図1. SPアンテナ付SOIフォトダイオード・アレイの顕微鏡写真

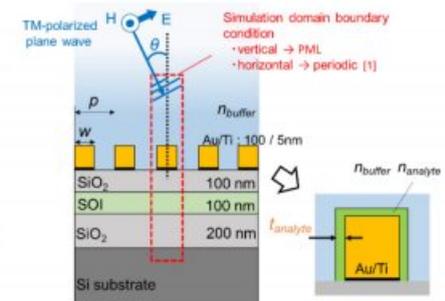


図2. FDTD解析における構造図。生体分子は金の表面に均質膜として固定化されることを想定した。

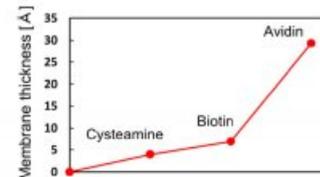


図3. 平坦な金の表面上に生体分子を固定化させた際の膜厚変化。

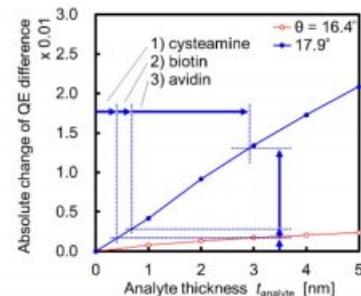


図4. 金のSPアンテナに生体分子を固定化させた際のSOIフォトダイオード差分出力の変化 (FDTD解析)。図中の矢印は図3の各分子の膜厚変化と、それに対応する差分出力変化を示す。

回折樹脂レンズの医療用照明応用に向けた検討

Study of Plastic Diffractive Optical Elements for LED Lighting

浜松工業技術支援センター, 志智 亘
静岡大学 電子工学研究所, 伊藤 哲

1. 研究目的

樹脂レンズはガラスレンズより軽く複雑な形状を安価で大量に製造することができるため、LEDを光源とする照明のレンズに利用されることが多い。しかしながら曲率の大きいレンズでは、色収差が生じやすく白色光を投影する場合においては、その投影像に意図しない色のにじみが生じ、輪郭がぼやけるといった問題点がある。このことは、医療用途の照明において正確な画像診断の妨げとなる。樹脂レンズの色収差を補正する方法として、レンズ曲面上に微細な回折光学面を付与した屈折と回折により集光するプラスチックハイブリッドレンズがある(図1)。このレンズはすでにカメラレンズなどの撮像光学素子に応用されており、白色光に対する色収差の解消が実現されている¹⁾。しかしながら、高輝度の白色LED光源で光を均一に拡大することが必要な照明用レンズでは、回折現象由来のフレアの問題が知られている。そこで本研究では、ハイブリッドレンズを照明用光学素子に応用するための基礎検討を行った。

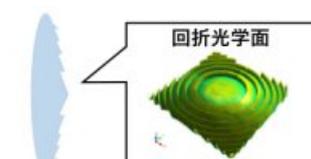


図1 ハイブリッドレンズの形状

2. 研究成果

2.1 回折効率を測定する技術の構築

フレアは、ハイブリッドレンズの回折効率が設計波長以外で低下することで引き起こされるため、回折効率の波長依存性を知ることが重要である。そこで、赤色、緑色、青色に対応する波長645nm、531nm、445nmにおけるハイブリッドレンズの各回折次数の相対回折効率を求める実験手法を構築した。市販のハイブリッドレンズの回折効率を見積もったところ、スカラー回折理論で得られる予測値と同様の傾向が得られた(図2)²⁾。また、ハイブリッドレンズが常温以外の環境状況下において有効に機能するかを調べるために、回折効率の温度依存性を評価した結果、レンズ表面温度が15℃から45℃の範囲では、その変化はほぼ見られないことがわかった³⁾。

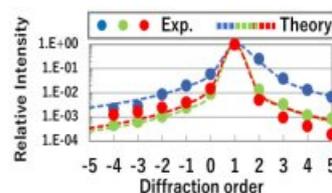


図2 相対回折効率

2.2 回折樹脂レンズの照明性能の解明

白色LED光源と市販のハイブリッドレンズを用いて照明する像の輪郭のぼやけを評価したところ、通常の樹脂製両凸レンズに比べて輪郭が先鋭になり、色むらが低減された(図3)。一方で輪郭近傍の暗部に青色のフレアが生じていることを確認した⁴⁾。このような特徴を持つ照明がどのような状況下で有効に機能するかを調べるため、照明されるスクリーンの色(背景色)と投影像の輪郭のぼやけ具合について評価した。その結果、フレアの輝度より高い領域や青色が吸収される背景で使用する画像診断などに有効であることがわかった⁵⁾。



図3 投影像の比較

3. 参考文献

- 1) 小野雄三 他: 回折光学の基礎「回折光学素子入門」, (オプトロニクス社, 東京)
- 2) 志智亘, 伊藤哲: 平成30年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告書 (2019)
- 3) 志智亘, 伊藤哲: 令和2年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告書 (2021)
- 4) 志智亘, 伊藤哲: 平成28年度静岡大学共同研究プロジェクト報告書 (2018)
- 5) 志智亘, 伊藤哲: 平成30年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告書 (2020)

高感度・高速半導体ウイルスセンサの開発

High sensitive and high speed virus sensor applying semiconductor device

東北大学・未来科学技術共同研究センター，諏訪 智之

1. 研究目的

国際化の進展により、ウイルスから人類・国民の生命を守ることは、最重要課題の一つであり、簡便・短時間・高精度にウイルス検査を行うことが望まれる。本研究の目的は、半導体デバイスを応用したセンサー素子構造を提案し、センサー電極へのウイルス付着による電気抵抗の変化や、抗原抗体反応時に発生する電荷等を、集積回路技術を用いて電氣的に計測することにより、高感度・高精度・高速ウイルスセンサを実現することである。

2. 研究成果

東北大学にて開発した抵抗測定用アレイ回路¹⁾を、ウイルスセンサへ応用するためには、測定環境の構築が必要不可欠である。本研究の測定対象はウイルスを含む液体（血液や培養液等）となるため、センサー電極に接する対象は液体となる。そのため、液体を介した測定が可能かどうかの実証試験を実施した。実験に使用した抵抗測定用アレイTEGは、再表面に $5\mu\text{m}\times 5\mu\text{m}$ の電極が 600×600 個配置されており、電極表面にウイルス等の異物が付着した際に、電極を介した抵抗に変化が生じる²⁾ことを期待したセンサーとなる。図1に試作した抵抗測定アレイ回路のチップ写真を示す。センサーとなる半導体チップがセラミックパッケージ上に接着され、チップ上電極パッドとセラミックパッケージ上電極とは金ワイヤーにてボンディングされている。センサー部にはウイルスを含む液体を滴下することになるため、電極パッドや金ワイヤーとのショートを防ぐことが必要不可欠であり、図2に示すように電極パッドおよび金ワイヤーに樹脂を流し固めることにより、液体との接触を回避している。図3にセンサー部分の拡大図を示す。アレイ状に配置されている黒い小さな四角が $5\mu\text{m}\times 5\mu\text{m}$ の電極である。

抵抗変化の有無を検証するために、導電性液体を用いて、測定・評価を実施した。測定状況を図4に示す。導電性液体にはプローブを接触させることにより、電圧印加を可能としている。表面に露出している電極には、導電性液体を介して、プローブから電圧が印加され、チップ内に形成された回路により、出力電圧が外部に読み出される。

導電性液体を露出しているセンサー部分に滴下し、プローブを接触させ、測定を実施した。その結果、プローブの電圧に応じて、出力電圧が変化することが確認され、本システムが問題なく動作していることを実証した。

本結果から、抵抗測定用アレイ回路は液体を介した測定にも有用であることが証明され、ウイルスセンサへの応用への道が拓けたといえる。

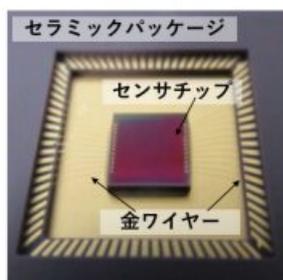


図1 抵抗測定用アレイ回路



図2 樹脂ポッティング後のセンサ



図3 センサ部分の拡大



図4 センサチップの測定システム

3. 参考文献

- 1) T. Maeda, et al., *Jpn. J. Appl. Phys.* **2018**, 59 SGGL03, 1-9.
- 2) N. Ogata, et al., *IEEE SENSORS 2018*, **2018**, 1298

顎関節症モニタを目的とする超音波を用いた咬筋の性状測定

Measurement of masseter muscle characteristics by using ultrasound for temporomandibular disorders monitoring

東京工業大学 未来産業技術研究所 古川亜輝人、船倉智久、田原麻梨江
 千葉大学 フロンティア医工学センター 平田慎之介
 東北福祉大学 健康科学部 土谷昌広
 東北大学大学院 歯学研究科 古内寿、庄司憲明

1. 研究目的

近年、顎関節症の患者数は増加傾向にある。睡眠時のブラキシズムを測定対象とした研究が多く行なわれてきているが、未だブラキシズムにおける筋肉の動きや力と硬さ（弾性）の関係は明らかになっていない¹⁾。これらの関係を明らかにすることによって顎関節症とそれに付随するあらゆる痛みの関連の解明に役立つことが期待される。そこで本研究では、非侵襲的に生体内部の可視化が可能な超音波を用いて、咬筋の状態をモニタするシステムを開発することを目的とする。

2. 研究成果

成人男性を被験者として、第一大臼歯で噛みしめ実験を行った。フィルム型の感圧センサ(FlexiForce,ニッタ)を用いて、咬合力を測定した。また、超音波診断装置(フクダ電子、GE)を用いて、咬筋の厚み測定、および、弾性パラメータに関連する横波速度の測定を行った。

2. 1 咬合力の変化に対する咬筋厚みの測定

まず、Bモード像から、安静時と噛みしめ時の咬筋の厚みを3回測定した(図1)。咬合力を40 kgまで増加させると咬筋の厚みが増すことを確認した(図2)。しかし、20 kgを超えると、厚みの変化が飽和することがわかった。

2. 2 咬合力の変化に対する横波速度(弾性パラメータ)の測定

次に、咬筋の弾性パラメータを表す、横波速度の測定を行った(Shear wave imaging²⁾)。超音波プローブから、集束超音波を咬筋に照射し、音響放射圧により発生する横波の伝搬速度を測定した。横波速度のカラーマップ、および、咬合力の変化に対する横波速度の変化のグラフを図3に示す。咬合力が増すと、速度が速くなる(=咬筋が硬くなる)様子を測定可能であることを示した。

3. 参考文献

- 1) M. Camparis, Archives of Oral Biology, 51, 721-728(2006).
- 2) 椎名毅, MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 32, 63-68(2014).

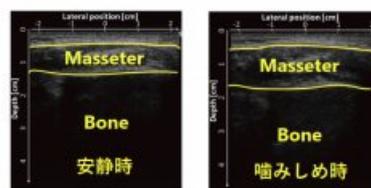


図1 咬筋の超音波断層像

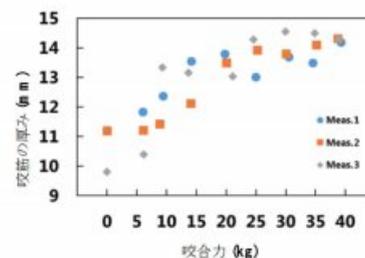


図2 咬合力 vs. 咬筋厚み

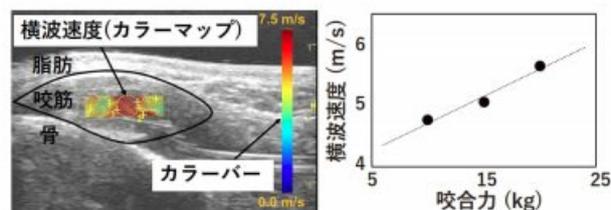


図3 咬合力と縦波速度(咬筋の弾性)との関係

酸化鉄ナノロッド結晶による非酵素グルコース検出

Non-enzymatic glucose detection by iron oxide-based nanorod crystals

静岡大学 電子工学研究所, 中村篤志, 佐藤弘明, 猪川洋

静岡大学大学院 総合科学技術研究科, 久保野敦史

島根大学大学院 自然科学研究科, 影島博之

1. 研究目的

非侵襲的なブドウ糖レベルを検出する手段として唾液中のグルコース濃度を測定するために、酵素を模倣する酸化鉄ベースのナノロッドアレイを合成し、それらを非酵素的グルコースセンサーに適用した。唾液糖は血糖値の約1/100の濃度範囲であることが知られている[1]。しかし、市販の血糖センサーは血糖濃度範囲が最適化されており、グルコース検出酵素には天然の生物物質を使用しているため、保管方法も含めてコストが高いという問題がある[2]。本研究では、比表面積の大きい一次元酸化鉄ナノロッドアレイを合成し、それを用いてグルコースを検出することにより、人工酵素の作用を検証した。

2. 研究成果

2. 1 実験方法

Fe_2O_3 は、水熱合成法により調製された。オートクレーブ反応器をオープン内で 100°C で4時間加熱し、自然温度まで自然冷却すると、 FeOOH の均一な層が得られた。次に、空气中、 550°C で2時間炉内で焼結した。 FeOOH は Fe_2O_3 に変換され、 Fe_2O_3 はAr雰囲気中で追加の焼成により Fe_3O_4 に変換された。センサーは、サイクリックボルタメトリー (CV) により、 0.1 M NaOH 中の Ag/AgCl に対して $-0.5\sim 2.0\text{V}$ の領域で実行された。

2. 2 グルコース検出結果

図1は、グルコースを注入した後の、 FeOOH 、 Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 の*i-t*プロットを示す。図2に示すように、検量線（グルコース濃度対電流密度）は、2~3の線形回帰方程式に適合した。低グルコース濃度では、電流応答は拡散したグルコースの酸化によるものである。しかしながら、より高いグルコース濃度では、反応中間体の吸着のために活性部位がブロックされた可能性があり、その結果、酸化電流が飽和した。また、より高いグルコース濃度では、電荷移動プロセスが拡散プロセスよりも支配的であり、酸化電流を制限する可能性がある。さまざまな酸化鉄材料と比較して、 Fe_2O_3 はグルコースに対する感度が明らかに向上することが解った。

3. 参考文献

- 1) S.E. Abd-Elraheem, et al., Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev., 11 (2017) S637-S641.
- 2) M. M. Rahman, et al., Sensors, 10 (2010) 4855-4886.

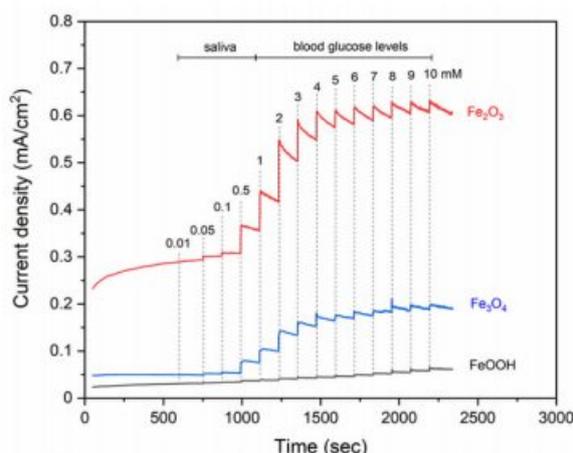
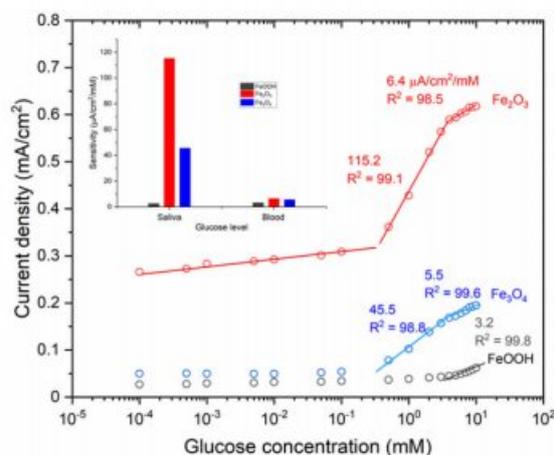


図1. 連続攪拌グルコース滴定による電流応答

図2. グルコース濃度に対する感度曲線
内挿図はグルコースレベル別の感度比較

Organ-on-a-chip技術を利用した血管センシング手法の開発

Development of a sensing platform for vasculature utilizing organ-on-a-chip technology

東北大学 学際科学フロンティア研究所 梨本裕司
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 梶弘和

1. 研究目的

創薬スクリーニングのツールとして、organ-on-a-chipと呼ばれる技術が、注目を集めている。しかし、organ-on-a-chipの多くの研究は、対象の臓器機能を模倣するための技術開発に集中しており、細胞機能の計測手法は相対的に開発が遅れている。東北大、東京医科歯科大学の研究グループでは、これまで単層、積層型の細胞シートを有するorgan-on-a-chipデバイスを対象にセンシングシステムの開発に成功してきた^{1),2)}。本研究課題では、センサシステムの適用範囲を拡張すべく、申請者らの研究グループで共通で利用している、血管床上の組織モデル^{3),4)}を対象に、走査型電気化学顕微鏡 (SECM) による細胞機能評価を検討し、血管を介した薬剤投与のリアルタイムモニタリングが可能であるか検証した。

2. 研究成果

作製したデバイス (Fig. 1a) は、ポリジメチルシロキサン製の3層構造であり、Bottom layerにある流路で血管網を構築する。この血管網をMiddle layerの膜孔 ($\phi=0.5$ mm) を介して、Top layerで培養する細胞凝集塊 (スフェロイド) と接続させ、走査型電気化学顕微鏡 (SECM) により酸素消費量を測定⁵⁾する (Fig. 1b)。Bottom layerの両端の流路にヒト肺線維芽細胞 (hLF, 5×10^6 cells/mL) を、中央の流路にヒト臍帯内皮静脈細胞 (HUVEC, 8×10^6 cells/mL) を培養した (Fig. 1c)。

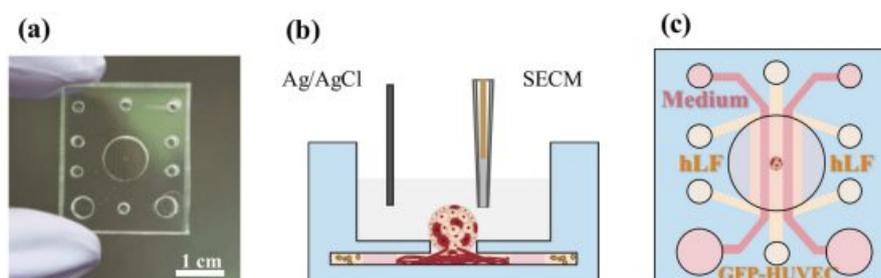


Fig. 1 マイクロ流体デバイス

(a) 実際の写真 (b) 測定戦略 (c) 細胞培養戦略

最初に、過去に血管形成を確認できていたhLFスフェロイド⁶⁾をTop layerに配置したところ、過去の結果と同様にスフェロイドへの血管誘導、接続が可能であった。このスフェロイドに対して、ミトコンドリアの酸化リン酸化の脱共役剤であるFCCPを投与したところ、血管を接続したスフェロイドでは、血管接続のないスフェロイドと比べて、顕著に早く酸素消費量が増加することが確認できた。これは経血管的な投与により、FCCPがスフェロイドに効率的に作用したことを意味し、また細胞応答を電気化学的にリアルタイムに計測できたことを示す。現在、患者由来のがん細胞塊であるCancer Tissue-Originated Spheroid⁷⁾に本系と適用し、抗がん剤効果のリアルタイム評価の可否を検証している。

3. 参考文献

1) Y. Nashimoto, et al., *Adv. Healthcare Mater.*, 10, 2101186 (2021), 2) B. Raut, et al., *Micromachines*, 12, 282 (2021), 3) 天野倉大成ら, 第43回日本バイオマテリアル学会, 4) 向本励ら, 第43回日本バイオマテリアル学会, 5) H. Shiku, *Anal. Sci.*, 35, 29 (2019), 6) Y. Nashimoto, et al., *Integr. Biol.*, 9, 506-518 (2017), 7) J. Kondo, et al., *PNAS*, 108, 6235 (2011).

生体計測応用に向けた円偏光発光ダイオードのニーズ探索 —円偏光散乱を用いた早期胃癌計測へ—

Need survey of circularly polarized light emitting diodes toward biosensing
—Estimation of early gastric cancer using scattering of circularly polarized light—

東京工業大学 未来産業技術研究所, 西沢望, 宗片比呂夫,
自治医科大学 口丸高弘, 静岡大学 電子工学研究所, 原 和彦

1. 研究目的

東工大宗片グループは2016年に円偏光発光ダイオードによる室温円偏光発光を実証[1]し、本素子の応用、とくに生体計測分野に向けた応用を目指して生体医歯工学共同研究拠点において静岡大学原和彦教授とともに共同研究を2017年より開始した。円偏光の応用として円偏光散乱を用いたがん検出の実証[2]が報告されたことを受け、我々はこの技術と円偏光発光ダイオードを融合させることで生体内でのその場がん検出を提案し、実験と計算の両面からの提案技術の検証を行ってきた。実験においては自治医大の口丸高弘博士に薄膜化したがん転移検体を提供いただき、円偏光の照射とその散乱光を解析することでがん検出の実験的に実証した。また、計算的手法としてモンテカルロシミュレーションによるミクロな散乱現象の解析とマクロな散乱光の偏光状態変化を検証した。

2. 研究成果

2. 1 実験的がん検出の実証

ヒトすい臓がんの肝転移検体に対して近赤外波長の円偏光を照射し、散乱光の円偏光度を測定し、がん転移部と健常部において明確な円偏光度差が得られた。特に図1に示すように健常組織部とがん転移部に跨る領域に対してラインスキャンを行ったところ0.2程度の円偏光度差が検出され、組織状態の判別が可能であることが示された[3]。

2. 2 計算的手法による円偏光散乱の理解とがん検出の最適化

生体組織内の主な散乱体である細胞核に対する円偏光の散乱現象を理論的に検証し、それをモンテカルロ法のアルゴリズムに組み込むことによって実験を再現した[4]。さらにはがん検出に対する波長の最適化や検出角度による深さ方向の散乱体積の変化などを検証し、既存技術では検出や評価が難しい早期胃癌の深達度を評価する光学的手法を提案した。図2に表層からのがん層厚に対する円偏光度変化の計算結果を示す。現状では、1.8mm程度までの深達度計測が可能であると見込まれている。

3. 参考文献

- [1] N. Nishizawa *et al.*, PNAS **114**, 1783 (2017). [2] B. Kunnen. *et al.*, J. Biophotonics **8**, 317 (2015).
[3] N. Nishizawa *et al.*, J. Biophotonics **14**, e202000380 (2021). [4] N. Nishizawa *et al.*, JJAP **59**, SEEG03 (2020).

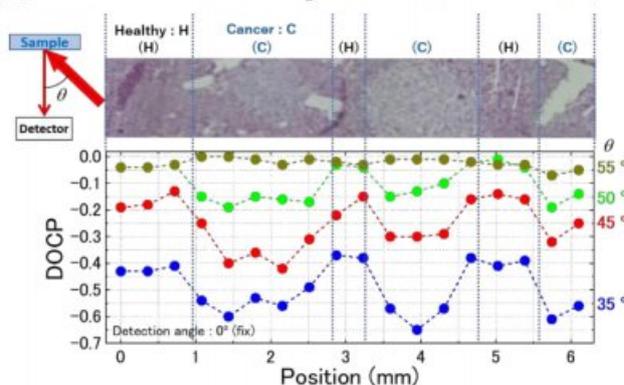


Fig. 1: Results of line scans with different incident angles (θ). The micrograph of scanning area shown at the upper part corresponds to the probing points of the graph. The color plots represents the detection angle θ dependence.

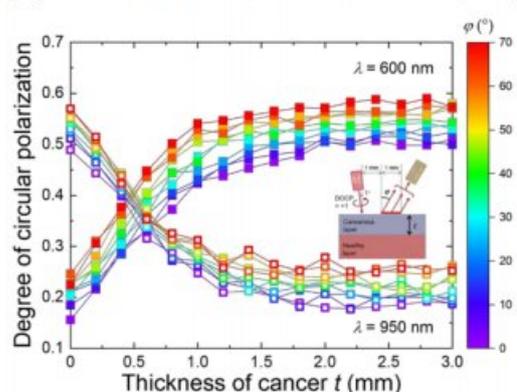


Fig. 2: The cancer thickness t dependence of the calculated circular polarization of light scattered from pseudo-tissues shown as the inset figure with different detection angle ϕ (color scale) for $\lambda = 950$ nm (opened squares) and $\lambda = 600$ nm (closed squares).

走査型イオン伝導顕微鏡による様々な基板上的バイオフィーム観察

Scanning Ion Conductance Microscopy of Biofilm Formed on Various Substrates

鈴鹿高専, 平井信充, 兼松秀行
静岡大学, 岩田太

1. 研究目的

バイオフィームは、微生物による金属腐食、感染症、虫菌、食品腐敗など、さまざまな問題を引き起こすことが知られている。そのため、バイオフィームの形成をいかに防ぎ、いかに除去するかは非常に重要である。従来は、抗菌性のある基板を使用すれば、バイオフィームの形成は防げると考えられていた。しかし、先行研究において、抗菌性を有するAg基板上での緑膿菌バイオフィーム形成量は、抗菌性を有しないSn基板上でのそれよりも多いことが明らかになった¹⁾。この実験事実は、バイオフィームの予防・除去を検討するためには、菌のみに着目するのではなく、バイオフィームの形成・付着挙動についても詳細に調べる必要があることを示している。

走査型イオン伝導顕微鏡 (Scanning Ion Conductance Microscopy; SICM) は、水中での表面ナノスケール構造の観察に適した走査型プローブ顕微鏡 (Scanning Probe Microscopy; SPM) の一種である。これまで主に細胞の形態観察に用いられてきたが²⁾、生体医歯工学共同研究プロジェクト等のサポートのもと、筆者らはこのSICMを用いてバイオフィームの形態観察を試み、ガラスや透明プラスチックなどの透明基板上的バイオフィームの形態観察に成功した³⁾。本発表では、各種非透明プラスチックや実製鋼スラグなどの非透明な試料を含む様々な基板上に形成されたバイオフィームの形態について、リン酸緩衝生理食塩水中その場でSICMを用いて観察した結果について報告する。

2. 研究成果

図1に、実製鋼スラグ上に形成された海洋菌バイオフィームのリン酸緩衝生理食塩水中でのSICM画像の一例を示す。使用した海洋菌は*Aliivibrio fischeri* (JCM18803, RIKEN) である。画像の画素数は128×128であり、明るい分が高い場所、暗い部分が低い場所に相当する。図より左上から右下にかけて比較的厚いバイオフィームが形成されていることがわかる。図に示すように非透明な試料上に形成されたバイオフィームのSICM観察も可能であることがわかった。なお、他の基板でのSICM観察結果や実バイオフィーム生成量との関係性等については動画にて報告する。

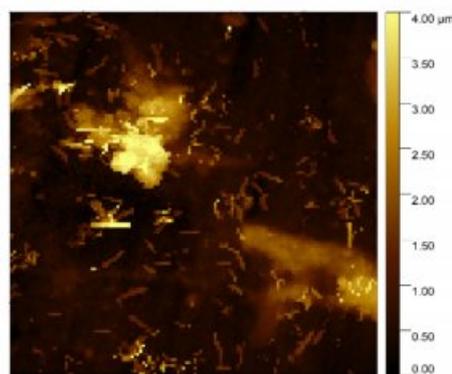


図1 製鋼スラグ上に形成されたバイオフィームのリン酸緩衝生理食塩水中でのSICM像

3. 参考文献

- 1) H. Kanematsu, H. Ikegai and M. Yoshitake, Int. J. Mol. Sci., 10, 559-571 (2009).
- 2) T. Ushiki, M. Nakajima, M. H. Choi, S.-J. Cho, F. Iwata, Micron, 43, 1390-1398 (2012).
- 3) N. Hirai, F. Iwata and H. Kanematsu, Monitoring Artificial Materials and Microbes in Marine Ecosystems: Interactions and Assessment Methods, 137-147 (2020).

Evaluation of Nanoindenter for Microneedle Puncture Analysis

Ganesh Kumar Mani¹, and Kazuyoshi Tsuchiya^{1,2}

¹Micro / Nano Technology Center, Tokai University, Japan.

²Department of Precision Engineering, Tokai University, Japan.

ganeshnst@gmail.com; tsuchiya@tokai-u.jp

Introduction: Cellular level pH sensing is useful in various investigation of biological activities of cell metabolites during any drug development and disease diagnosis. pH of the blood or serum is an important marker for many biological processes inside the body and it is not fully utilized due to the inherent lack of suitable technologies for accurate measurements. There is already plenty of research works available about the relation between pH/temperature and cancer cells. Therefore, it is very important to develop minimally invasive micro region pH/temperature sensor to monitor the cells activity during diagnosis. Towards this goal, micro region temperature/pH sensors were proposed and fabricated. The micro region sensor was successfully fabricated RF magnetron sputtering followed by polishing and etching process. The originality of this research work is for the first time such type of sensor fabrication is planned to monitor temperature/pH of the blood cells. Silver - Silver Iodate (Ag/AgIO₃) electrode possessed distinct advantages over other reference electrodes like Ag/AgCl. Hence, this work employed Ag/AgIO₃ as reference electrode.

Materials and Methods: At first, solid cylindrical tungsten wire of 200 μm was taken and one end of the tungsten was electro polished under optimized conditions. The obtained tip diameter after electro polishing was around 3 μm . Further on the microneedle tip various pH sensing elements deposited via. RF magnetron sputtering. Before depositing the sensing elements, silicon nitride (Si₃N₄) was first deposited to protect the interference from the conducting Cu substrate. Finally, the electrical contacts were made for pH/temperature testing. The structural, morphological and topographical studies were investigated using XRD, FE-SEM, and Laser microscopes. Potentiostat and electrometer was used to conduct temperature and pH sensing studies.

Results and Discussion:

The structural studies were carried out using XRD and found that all the deposited layers were crystalline. The morphology of the microneedle was examined using SEM. The image reveals that the monotonous distribution of sensing elements on the surface of microneedle, no aggregations and visible defects were noticed. To validate the pH sensing ability of the fabricated microneedle, we have carried out sensing performances at room temperature by potentiometric method using standard pH buffer solutions. For ease and handling, copper wire was bonded between microneedle and potentiostat. Connection area or bare Cu was not immersed in the solution to observe, the current changes only from the sensing electrodes. At room temperature Nernst equation give a slope value of 59.1 mV/pH. But the obtained sensitivity using microneedle was around 43 mV/pH. Even though the sensitivity is lower than the ideal pH, the fabricated needle expected to work well in single cell measurements. Further to evaluate in vivo pH sensing performance, pH was measured using microneedle in single salmon egg. Still more work on increasing the sensitivity is on the road.

References:

1. Mani *et.al.*, ACS Appl. Mater. Interfaces, **2017**, 9(6), 5193–5203.
2. Mani *et.al.*, ACS Appl. Mater. Interfaces, **2017**, 2017, 9(26), 21651–2165

Biography

Dr. Ganesh Kumar Mani is currently working as Research Assistant Professor at Department of Physics, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Korea. Previous he worked in Micro/Nano Technology Center, Tokai University, Japan. He completed his Ph.D. in Nano Sensors Lab @ SASTRA University, India. He published over 70 research papers in reputed international journals with the cumulative impact factor over 250 with a few papers under review. He is also one of the inventors in two patents titled "Low Concentration Ammonia Vapour Sensor (Ref. No.28261N004) & Acetaldehyde Sensor Using ZnO Nanoplatelets (Ref. No. 2826IN015). He also won "Best Ph.D. Dissertation Award" for his doctoral thesis work. His current research interests are fabrication and development of nanostructured (Nanospheres, Nanorods, Nanowires, Nanoplatelets, Nanosheets) thin film based gas / chemical sensors for predicting food quality, developing thin film based pH sensors for biomedical applications and developing painless microneedles for multifunction applications, etc.

化学イメージセンサによる内皮細胞のバリア機能評価

Analysis of barrier function of endothelial cells by chemical image sensor

東北大学大学院工学研究科 宮本浩一郎, 吉信達夫
広島大学医系科学研究科 柳瀬雄輝, 秀 道広

1 研究目的

体表を覆う皮膚は、細胞同士が密に結合することで生命維持に必要な上皮バリア層として機能する。現在、上皮のバリア機能低下はアレルギー疾患の様々な病態と深く関連していることが知られている。外傷あるいは乾燥や刺激物質により上皮のバリア機能が低下すると、異物が体内に侵入しかゆみや痛みの要因となる。しかしながら、バリア機能の低下を定量的かつ空間分解的に評価する手法が無いことが治療研究の妨げとなっている。

化学イメージセンサは半導体化学センサの一種であり、平坦なセンサ面において、イオン分布(pH分布)に加えてインピーダンス分布などの試料の電気的な特性を可視化することも可能である。本研究では、化学イメージセンサによる内皮細胞層のバリア機能評価を試みた。

2 研究成果

2.1 創傷におけるインピーダンス分布可視化

コラーゲンゲルで修飾したセンサ面にヒト結腸がん由来細胞(Caco-2株)を培養し、ピペットチップの先端で細胞層に創傷(欠損部)を形成した。この部位を化学イメージセンサで観察すると、創傷の形状に対応して電流の増加する領域が観察され、細胞層における物理的な欠損をインピーダンスの分布として鮮明に可視化することに成功した(図1)。さらに、創傷が融合していく過程の評価にも成功した。

2.2 微小流路を用いた細胞層のパターニング

物理的な操作による創傷作成は、形や大きさの再現性に課題がある。そこで、センサ面上にY字型微小流路を作成し、イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞(MDCK株)を培養した後、流路片腕から培地、もう片腕からトリプシン溶液を注入した。このような流路においては層流が形成されるため、トリプシン溶液を流した流路側の細胞のみが基板表面から浮き始める様子が観察され、流路全体を洗浄すると、流路右側の細胞層のみを剥離し、層流界面に直線状の創傷端の形成に成功した(図2)。細胞部および創傷部の電流-電圧特性を取得すると、電流値は創傷部において増加していることが確認され、細胞層の有無を空間的に判別できることが示された。

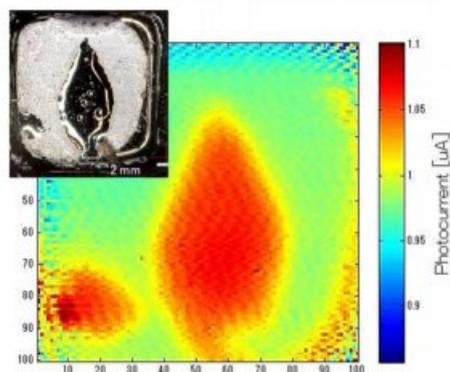


図1: 細胞層の創傷部と電流分布



図2: 微小流路による創傷形成

3 結論

本研究は化学イメージセンサによるインピーダンス分布の可視化により、細胞層の創傷検出を実証した。直線的な創傷の形成には微小流路内の層流が適用できる。今後は、層流を活用した細胞層への局所的な薬物刺激、およびバリア機能の可視化を組み合わせた展開が見込まれる。

口腔内マルチイオン計測に向けた全固体イオン選択電極の開発

Study of all-solid-state ion selective electrodes for multi-ion monitoring in the intraoral

東北大学大学院歯学研究科

真柳弦、鷺尾純平、高橋信博

東京工業大学未来産業技術研究所

大関祥久、山田哲也、大久保信吾、齊藤滉佑、
石原昇、柳田保子

1. 研究目的

歯面に付着するバイオフィーム中の細菌が糖代謝し、産生した酸により歯の表面が脱灰されてう蝕が生じる。従って、う蝕の発症過程やその抑制効果を検討するためには唾液や口腔バイオフィーム内のpHやカルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度などを同時かつ連続的に測定することが必要である。現在、イオン濃度を測定する方法として、全固体イオン選択電極 (Solid contacts Ion selective electrode, SC-ISE) の開発が進んでいる¹⁾。本研究は、口腔内微小環境下で連続的に Ca^{2+} 濃度を測定可能なマイクロデバイスを開発を目的とし、複数種のイオンを計測できるSC-ISEセンサデバイスの作製について検討するとともに、口腔内に近い環境での性能評価を行った。また、 Ca^{2+} イオンセンサのマイクロ流路への統合について検討を開始した。

2. 研究成果

2. 1 全固体イオン選択電極 (SC-ISE) の製作

唾液に含まれる Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} イオンの各々に感応するイオンフォアを含むイオン選択膜 (ISM) を作製し、SC-ISEとした (図1 (a))。成人唾液を模擬したイオン濃度を含む溶液を作製し、 Ca^{2+} イオンの測定濃度範囲を1.0–4.0 mMとして、センサの動作範囲、電位安定性、繰り返し特性、感度と夾雑イオンの影響を評価した。図1(b)より、作製した Ca^{2+} SC-ISEのネルンスト応答 S は 26.6 ± 2.2 mV/decade の感度を有し、理論値 (29.6 mV/decade) と近い値を得た。また、 Mg^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} イオンを検出するSC-ISEを作製し、各イオンに対する選択性を評価したところ、複数種類のイオンセンサを組み合わせることで夾雑イオンの影響を考慮し、イオン濃度を正確に測定できる可能性が示唆された。本研究ではイオン-電子交換体として用いる導電性ポリマーをPEDOT- C_{12} とすることで、電位測定が安定化することを見出した。

2. 2 Ca^{2+} イオンセンサのマイクロ流路への統合

イオンセンサとマイクロ流路を統合することで、イオン選択膜に含まれる化学物質を密閉し少量の唾液サンプルを測定できるデバイスを開発した(図2)。カルシウムセンサの応答性を調べるためにシリンジポンプを用いることで微量のサンプルをデバイス内に導入した。ナトリウムイオン濃度が比較的低い領域 (10 mM) ではカルシウムイオンに対する応答が見られたが、溶液抵抗が高くなりノイズレベルが上昇することがわかった。今後は複数種類のイオンセンサを流路内に統合し唾液を計測できるデバイスの開発をすすめる。

3. 参考文献

- 1) D. R, Felipe Dias et al., Analytical Methods **12**, 1702-1710, (2020)
- 2) M. Urbanowicz et al., ELECTROANALYSIS **29**, 2232–2238, (2017)

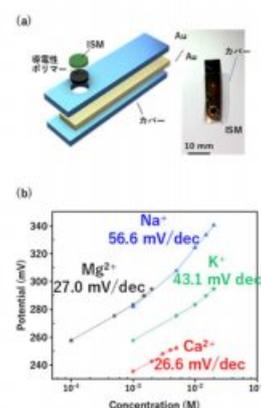


図1 (a) 全固体イオン選択電極の概略図と写真 (b) 各種イオン選択電極の応答性



図2 イオンセンサとマイクロ流路を統合したデバイス写真

呼気に含まれる半導体式VOCガスセンサーの開発

Development of semiconductor sensor to detect VOCs in breath

静岡大学、脇谷尚樹、川口昂彦、坂元尚紀、鈴木久男
名古屋大学、山田智明

1. 研究目的

呼気中に含まれる揮発性有機化合物 (VOC) を分析することで乳がんや肺がんなどの早期発見ができることが知られている。亜鉛フェライト (ZnFe_2O_4 , ZF) は半導体式ガスセンサー材料として知られており、これを用いたガスセンサーで呼気中のVOCの分析ができれば安価かつ簡便にがんの早期発見ができると期待される。ZFを用いた既往のガスセンサーの研究のほとんどはバルクの焼結体または粉末を用いて行われており、気相法で作製した薄膜を用いた研究例はない。これは、高いセンサー特性を実現するためには高い比表面積が求められるためであるが、本研究室ではシリコンの陽極酸化によって作製したポーラスシリコン (PSi) が高い比表面積を有することに注目し、PSiを基板に用いて、この上にZF薄膜を作製することで高いセンサー特性が得られるのではないかと考えた。本研究では、PLD法でSiとPSi基板の上にZF薄膜を作製し、LPGに対するガスセンサー特性を評価した。

センサーレスポンスS(%)は空気中での電気抵抗に対する、LPG中と空気中の電気抵抗の差から求めた。

2. 研究成果

(a)Siおよび(b)PSi基板の上に作製したZF薄膜に対して、375°CでLPGを導入した直後からのセンサーレスポンスの時間変化をFig. 1に示す。この図より、Si基板上と比べてPSi基板上に作製したZF薄膜は急峻に立ち上がるセンサー特性を有していることがわかる。Figure 2は(a)ZF/Siおよび(b)ZF/PSi薄膜のセンサーレスポンスの温度依存性を示す。この図からPSi基板上に作製したZF薄膜はSi基板上に作製した薄膜よりも高いセンサーレスポンス (350°Cで93%) を示すことがわかる。また、薄膜の表面と断面のSEM写真より、PSi基板に作製したZF薄膜はSi基板上の薄膜よりも粒径が小さく、表面積が高いことが明らかになった。これらのことから、PSi基板は半導体ガスセンサー薄膜作製用の基板として有効であることが明らかになった。なお、Fig.2にはLPGに対するセンサーレスポンスの温度依存性の報告値を比較のためプロットした。これらの報告値はバルクのZFやZF粉末に対して報告されているものである。この図から、PLD法で作製したZF薄膜は温度に対してセンサー特性が急峻に変化することがわかる。このことは、PLD法で作製したZF薄膜はLPGに対して他の報告例よりも高いガス選択性を有していることを示唆している。

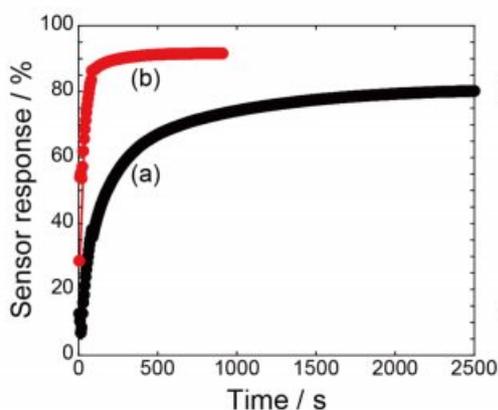


Fig. 1. Change of sensor response with time

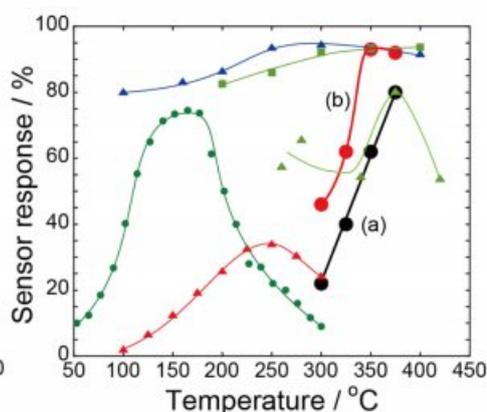


Fig. 2. Change of sensor response with temperature

歯を切削する技能を可視化/スコア化した評価システムの開発

Development of a visualization/scoring-based evaluation system for clinical skills in preparation

東北大学大学院歯学研究科 奥山弥生, 勝田悠介, 山田将博, 江草 宏
東京工業大学 未来産業技術研究所 山本健彰, 熊澤逸夫, 吉岡勇人

1. 研究目的

近年, 歯科医学ではシミュレーション教育の重要性がますます高まっている. しかしながら, 歯を切削する技能の評価方法はまだ確立されていないのが現状である. 口腔内スキャナーによる光学印象の臨床応用が可能となり, 支台歯形成直後, 実習模型上でデジタルデータが取得できる今日, その測定値に基づいて学生の切削技能を自動的かつ定量的に評価するシステムの確立が望まれている.

本研究では, 学生が切削した人工歯の3Dデータを対象に, 採点用ルーブリックの評価項目ごとに, より精度の高い形成技能評価を得るため, 最適アルゴリズムを確立することを目的とした.

2. 研究成果

2. 1 対象データ

2016年度から2020年度までの5年間, 学生が模型上で切削した人工歯合計561本を東北大学所有の3Dスキャナー(Aadva スキャン D810, 株式会社ジーシー)に専用測定台を設置し, STL形式で取りこんだ3Dデータ(計測精度 $\pm 15\mu\text{m}$)を対象とした.

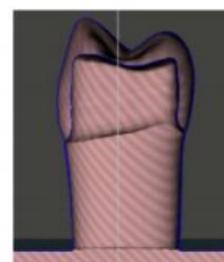


図1 STLデータの重ね合わせ画像

2. 2 成果

1) 「形成面の性状」の1D-CNNによる評価方法の探索

2020年度, 基準化したSTLデータの重ね合わせ精度を確認した(図1). 歯軸に対し垂直な断面形態による1D-CNNを実践した(図2). その結果本項目は評価が難しく, 最適解析手法の検討が必要であることが示唆された.

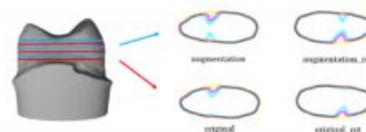


図2 測定断面とData Augmentation

2) 「軸面のテーパー」の幾何学的解析を応用した評価方法の探索

2021年度, 支台歯形成済人工歯上に作成した断面の外形線を歯根側から順に走査し, 偏角の変化率が小さい範囲を抽出するという幾何学的解析によって「軸面のテーパー部分」を抽出することに成功した(図3).

「軸面のテーパー」の評価アルゴリズムの確立は, 本研究のコアな課題の解決に相当する可能性が示唆された.

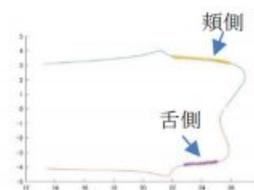


図3 抽出されたテーパー部分

3) 「咬合面の削除量」の三次元データを用いた評価方法の探索

2021年度, 咬合面の削除量の評価を立体的な3Dデータ全体を評価対象とした. 支台歯の形状特性を考慮し, 小窩付近では立体的な抽出範囲を設定し, その範囲内での最短距離を算出する方法を確立した(図4). その結果, より精度の高い評価結果を得ることができた.

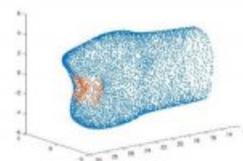


図4 小窩付近の抽出範囲(赤点部分)

4) 自動評価システムの開発

2021年度, 以上の成果をもとに, 「咬合面削除量」と「軸面のテーパー」の自動評価システムを開発した. 自動評価システムで算出した評価点とルーブリック表に基づいた教師評価点とを比較し, 本システムの有用性を確認した.

手術支援ロボットの半自律制御に関する研究

Semi-autonomous control of surgical robot

東京大学大学院 情報理工学系研究科, 宮寄哲郎, 曾我部舞奈, 川嶋健嗣
東京工業大学 未来産業技術研究所, 只野耕太郎, 川瀬利弘

1. 研究目的

近年, 医師の負担軽減や手術効率向上のために手術支援ロボットにおける手術タスクの自動化や部分自動化の研究が盛んである. タスク時間の短縮などの効果が示されている^{1) 2)}. 半自律制御のためのロボット鉗子の状態認識において, 内視鏡画像からの情報が有効である. 著者らはロボット鉗子を空気圧駆動し, 鉗子先端での接触力を根元駆動部の圧力と変位から推定する方法を提案している³⁾. 半自律制御のためにロボット鉗子の接触力推定は有効な情報として活用できると考える.

そこで本研究では, 内視鏡画像からロボット鉗子の姿勢を推定, 圧力情報と合わせてロボット鉗子先端の接触力を推定し, その有効性を実験によって明らかにする.

2. 研究成果

2. 1 手法

図1に示すように内視鏡画像ロボット鉗子に取り付けた二つのマーカを追跡し, マーカ追跡画像から畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を構成して鉗子の姿勢を推定した. その姿勢と圧力を用いてロボット鉗子先端での接触力を推定した.

2. 2 結果

実験結果を図2に示す. 図中の青線は提案した方法によって推定した鉗子先端での接触力の結果であり, 赤線はロボット鉗子に搭載した変位センサと圧力から求めた結果である. 赤線の結果に対して平方平均二乗誤差0.36Nで推定できることがわかった.



図1 実験中の内視鏡画像

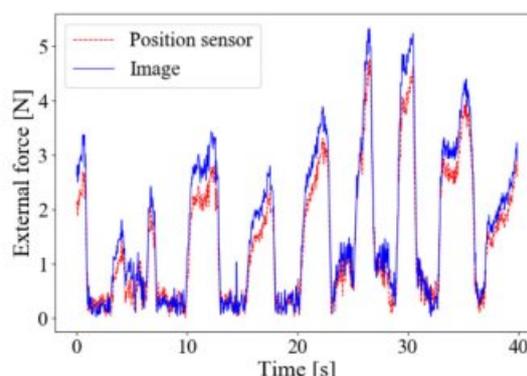


図2 接触力推定の実験結果

3. 参考文献

- 1) S. Sen, et al: Automating multi-throw multilateral surgical suturing with a mechanical needle guide and sequential convex optimization, IEEE ICRA (2016)
- 2) K. Watanabe et al., Single Master Dual Slave Surgical Robot with Automated Relay of Suture Needle, IEEE Transactions on Industrial Electronics, 65(8), 6343-6351 (2018)
- 3) K. Tadano et al., Development of a pneumatic surgical manipulator IBIS IV, Journal of Robotics and Mechatronics, 22(2), 179-187 (2010)

可変剛性把持デバイスのための梁構造の形状設計

Design of Beam Structure for Tunable Stiffness Gripping Device

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 川瀬利弘, 小野木真哉, 中島義和

東京大学 大学院情報理工学系研究科, 宮寄哲郎, 川嶋健嗣

1. 研究目的

多様な形状の物体を把持できるグリップは、臓器の把持を必要とする手術支援ロボット、コロナ禍での感染症対策のための遠隔作業ロボットや自動PCR検査ロボットにおいて重要な役割を果たす。我々は以前、肝切除を補助する臓器把持支援デバイスのために、梁の曲げ変形における材料力学的特性に着目し、デバイス内空圧の変化により剛性が変化する可変剛性機構を提案した^{1,2)}。この機構は、柔軟な状態で臓器に接することで臓器形状に合わせ変形し、その後吸着とともに内部の2枚の梁が密着することで剛性を増す。これにより臓器の形状を維持したまま操作力の効率的な伝達を可能とする。この機構は臓器把持デバイス以外にも、柔軟な状態で物体を把持し、その後高剛性化することで把持力を高める可変剛性グリップへの適用が可能である。

可変剛性グリップの把持性能を高めるためには、把持部に使用する可変剛性機構の剛性変化比を高める、すなわち低剛性時の剛性に比べて高剛性時の剛性を高める必要がある。本研究では、可変剛性機構を構成する梁の構造に対する解析を行い、より剛性変化比を高める構造を検討した³⁾。

2. 研究成果

可変剛性機構に使われる2枚の梁の構造として、主応力曲線を取り入れた波型構造を提案した。この構造は、高剛性時の荷重で生じる梁内部の応力の方向を結ぶ曲線（主応力曲線）に沿って高剛性材料を配置することで、より効率的に応力を支えることを狙っている。

有限要素法を用いたシミュレーションにより、提案した梁構造を用いた可変剛性機構の剛性変化比を他の梁構造と比較した。図1(a)に示す、均質な梁 (Homogeneous)、一様な間隔の柱を用いた梁 (Pillars)、主応力曲線に基づいて一様な間隔の柱を設計したもの (PSL-pitch)、主応力曲線に基づいて一様な底部厚さで設計したもの (PSL-thickness) を対象に、低剛性時 (2枚の梁分離時) および高剛性時 (2枚の梁密着時) の剛性を求め、その比率を求めた。その結果、PSL-thicknessの形状で最大の剛性変化比13.0が得られた (図1(b))。この形状を使用した可変剛性機構を使用することで、臓器把持デバイスや可変剛性グリップの機能性の向上が期待できる。

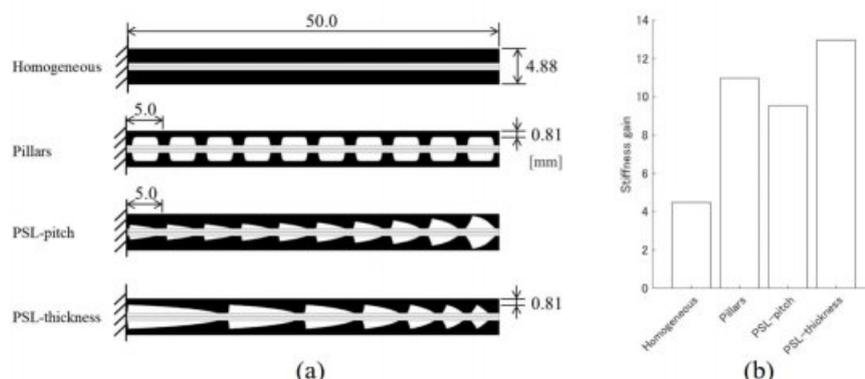


図1 4種類の梁形状を用いた可変剛性機構の有限要素法による比較。(a) 比較した構造のモデル。(b) 各構造を用いた可変剛性機構の剛性変化比。

3. 参考文献

- 1) Joonhwan Kim, et al., IEEE Trans. Mechatron, 2018, 23(1), 262-273.
- 2) Yoshikazu Nakajima, et al., Int. J. CARS., 2020, 15, 1653-1664.
- 3) Toshihiro Kawase, et al., Appl. Sci., 2021, 11(10), 4581.

Ti-Ni超弾性合金を用いた介護等補助具の形状最適化に関する研究

Shape Optimization of Nursing Care Support Device Using Ti-Ni Superelastic Alloy

愛知教育大学 教育学部, 北村 一浩

東京工業大学 未来産業技術研究所, 細田 秀樹

1. 研究目的

近年の少子高齢化により、介護を行う高齢者は増加しているが、介護を行う人材が不足している。そのため、ベッドケアや車椅子移動など腕への負担を軽減する介護補助装置のニーズが高まっている。一方Ti-Ni超弾性合金は広いひずみ範囲にわたって一定の力を発生する特徴があり、この特徴を利用した首や腰などの作業補助具が我々の研究グループと企業の共同研究により開発されている¹⁾。2017年より、介護等で使用可能な作業補助具の研究が生体医歯工学共同研究拠点事業によりスタートし、作業補助具の形状最適化の研究が現在も継続されている。本研究では、アシスト力の向上を念頭に、Ti-Ni超弾性ワイヤ長の最適化をおこなうことを目的としている。

2. 研究成果

2. 1 作業補助具の改良について

本研究で作製した作業補助具は、腕を支えるU字型部分とアルミ棒の2つの部品からなっている。この2つの部品は、Ti-50.8at%Ni、直径1.0[mm]、長さ170[mm]の超弾性合金ワイヤにより接続されている。本補助具で発生する力は8.1[N]で、昨年度作製の補助具(超弾性ワイヤ長200[mm])より発生力が14%増加した。

2. 2 EMG(筋電)測定による作業補助具の各筋肉に対する効果

本研究ではEMG測定により、作業補助具の各筋肉に対する効果を明らかにした。EMG測定ではまず、三角筋と上腕二頭筋、僧帽筋上部、僧帽筋中部にEMG測定用電極を配置し、机の上に置かれた5kgと10kgの2種類の重錘の下に腕を入れ、約40cm持ち上げ(持ち上げ動作)、50cm程度左方向へ移動(移動動作)させ、移動後重錘を机の上に置く(置く動作)動作を行った。次に、「持ち上げ」、「移動」、「置く」の動作別に、三角筋・補助具なしのEMGを100%としてノーマライズをおこない、補助具による効果を検証した。その結果、重錘5[kg]では、僧帽筋上部の「持ち上げ」、「移動」、「置く」の動作と、三角筋の「持ち上げ」、「置く」動作で筋活動量の軽減効果があることがあきからになった。その他の筋肉・条件では、筋活動量が逆に増加し、運動を妨げていることがあきからになった。重錘10[kg]では、僧帽筋上部の「持ち上げ」、「移動」、「置く」の動作と、三角筋の「持ち上げ」、「置く」動作、僧帽筋上部の持ち上げ動作で、筋活動量の軽減効果があることがあきからになった。上腕二頭筋に対しては、いずれの結果でも筋活動量が増加し、作業補助具が動作を妨げていることがあきからになった。

2. 3 まとめ

本研究で改良した介護等作業補助具に対してEMG測定を行った。その結果、肩こりの原因である僧帽筋に対し、最大28%の作業負荷軽減効果が認められた。

3. 参考文献

- 1) 吉見幸春, 北村一浩, “形状記憶合金を使用した医用福祉機器の開発”, 金属, 85, (12) 21-25(2015)

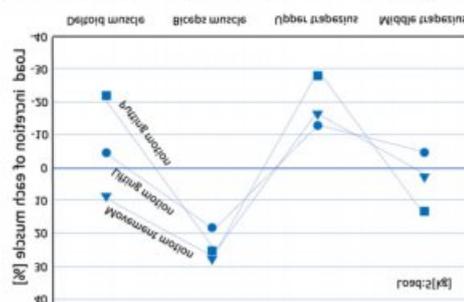


図1 重錘5kg時の負荷増加率

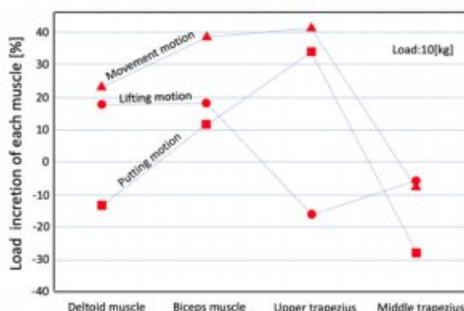


図2 重錘10kg時の負荷増加率

次世代型の人工膵臓による革新的な糖尿病治療機器の開発

Development of novel implantable artificial pancreas for treatment of diabetes

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野

菅波孝祥、田中 都、木村真一郎、越智 梢

東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 バイオエレクトロニクス分野

松元 亮、Siyuan Chen、松本裕子、宮崎拓也、伊藤美智子、金井紗綾香、宮原裕二

1. 研究目的

インスリン療法は糖尿病治療の根幹を成すが、低血糖という重大な副作用を回避しようとする結果、十分な治療効果が得られず、患者や介護者の負担が大きいなど、改善の余地は大きい。近年、インスリンを持続的に投与するインスリンポンプ療法の発展はめざましく、持続血糖モニタリング装置とリンクさせた自律型のインスリンポンプ（SAP療法）も導入されているが、未だ“自動運転”には程遠く、治療コストや操作の複雑さなどから十分に普及していない。そこで本研究では、エレクトロニクスフリーの形式で、人工膵臓様の機能を有するインスリンデバイスの開発を目的とした。

2. 研究成果

2. 1 カテーテル融合型デバイス

グルコースと可逆的に結合するフェニルボロン酸（PBA）の特性を活かして高分子ゲルを作製し、グルコースセンサーおよびインスリン放出制御機構として利用することを着想した。グルコース応答性ゲルがグルコース濃度に応じてインスリンを放出することを *in vitro* で確認した上で、シリコンカテーテルとPBAゲルを組み合わせてマウス用デバイスを作製した。血糖依存性インスリン放出、3週間の持続性、生体適合性などを確認し、1型および2型糖尿病モデルにおける治療効果を実証した（文献1）。

2. 2 中空系融合型デバイス

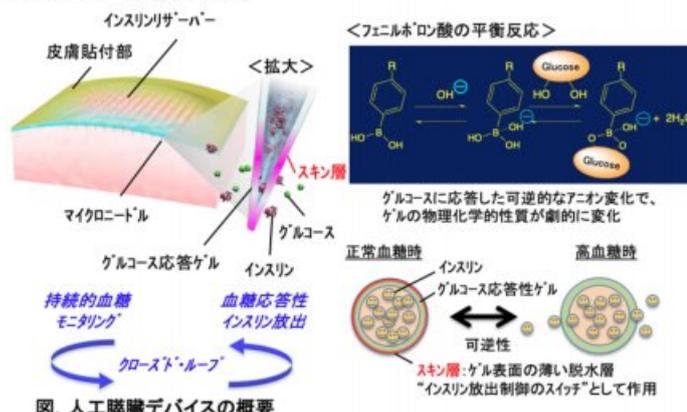
次に、臨床応用を見据えてスケールアップを図った。本デバイスはPBAゲルの有効表面積に比例してインスリン放出が増えるため、血液透析用素材として臨床応用されている中空糸とPBAゲルを組み合わせることにより格段のスケールアップを実現し、ラット糖尿病モデルにおいて効果を確認した（文献2）。また、糖尿病合併症の原因として注目される血糖変動に対して、本デバイスの有効性を示した。

2. 3 マイクロニードル融合型デバイス

さらに、インスリン放出能と侵襲軽減の両立を目指して、マイクロニードル技術を応用することを着想した。マイクロニードルは、主にワクチン（一過性）、あるいは化粧品（生分解性）用に研究開発が進んでおり、体内で長期間機能性を保持するマイクロニードルは未だ実用化されていない。既に、様々な素材を用いてマイクロニードルを作製し、これにPBAゲルを充填することにより、マウスやラットにおいて血糖依存性のインスリン放出を実現した（文献3~7）。

3. 参考文献

- 1) *Sci. Adv.* 3: eaq0723, 2017
- 2) *Commun. Biol.* 3: 313, 2020
- 3) *Adv. Funct. Mater.* 29: 1807369, 2018
- 4) *ACS Biomater. Sci. Eng.* 5: 5781-5789, 2019
- 5) *ACS Appl. Polym. Mater.* 2: 2781-2790, 2020
- 6) *ACS Appl. Bio Mater.* 4: 6647-6651, 2021
- 7) *Gels* 8: 74, 2022



歯科臨床技能小型学習器による歯周治療の手技学修システムの開発

Development of training system of clinical skills of periodontal therapy with the Training Gadget for Dental Clinical Skills

東北大学 大学院歯学研究科 小関 健由
東京工業大学 未来産業技術研究所 小池 康晴

1. 研究目的

歯科の二大疾患の一つである歯周疾患の治療には、複雑な形態の歯の根面に固着する歯石を全て丁寧に除去し（スケーリング）、根面を滑沢化（ルートプレーニング）するといった専門的処置が必要となり、歯科医師・歯科衛生士はこの治療のための臨床手技の習得のために多くの時間と努力を要する。この複雑でミリ単位の繊細な作業でありながら、力を掛けて歯石剥離を行う歯周治療の技能を学ぶ際に問題となるのが、力のかけ方・力のかけ具合を学習者に伝えることができないことである。学習者は時間をかけて自分の手指の感覚を頼りに、文字通りの手探りで学んでいるのが現状である。

歯科医師・歯科衛生士が学習する臨床技能教育の場では、このスケーリングとルートプレーニングの手法の様に、目に見えない力加減を学生は習得しなければならないが、通常の視覚素材を用いた座学や実際の教官のデモ視聴では、力のかかっている方向や大きさを直接伝えることができず、学生がそれを実感覚として会得する手法も無い。よって、この力加減を『見える化』し、繊細な手指感覚に頼る歯科臨床操作の技能訓練法を開発すると、劇的に教習を効率化できると考えられる。よって、効率的な歯周治療の実習を実施するために、臨床操作時にかかる力を可視化する方法を提案し、新しい臨床技能教育の技能訓練システムを創出した。

2. 研究成果

2. 1 歯科臨床技能小型学習器（Training Gadget）の製作

スケーリング操作時、及び、ルート・プレーニング操作時に歯にかかる力を計測するために、Training Gadget を制作した。本装置は 8cm の立方体で上面に模型歯とレストを置くレスト座が突出し、側面に調整用の半固定抵抗器と USB port を持つ。模型歯は下顎右側第一大臼歯のメラミン製人工歯（A2ARA-777、ニッシン、東京）を使用し、模型歯を固定する台座には 6 軸力センサを接続した。これとは別にレスト座も力センサを固定し、それぞれのセンサ出力をデジタル化して USB port から出力する。読み出した力は、コンピュータ・スマートフォンの画面に表示し、記録できる。本装置を用いた臨床技能の評価法や教育法を設定した。

2. 2 臨床操作時の体位・姿勢が操作時に歯にかける力に与える影響

このシステムを活用して、歯周治療の臨床操作時に、作用点である歯にかかる力に影響を当てる要因に関して検索を行った。臨床の場では、高齢者・有病者の歯科治療時などに患者の体位を変えることができないために、術者の体位・姿勢を工夫して対応する場面が増えている。体位・姿勢がスケーリングとルートプレーニング時に歯に掛ける力に及ぼす影響を調べるために、身体各部位にデジタル水平儀を装着して体位・姿勢の記録を取りながら臨床操作を実施した。背骨や肩の過度な屈曲や伸展は、歯に掛ける力に影響が現れなかったが、上腕と前腕の過度な屈曲や伸展は、歯にかける力に影響が現れた。日常臨床の場で、あまり意識のなかった上腕・前腕の肢位の偏位に配慮しながら臨床操作を行うことによって、より正確で確実性のある質の良い治療ができることが示唆された。

3. 参考文献

- 1) スケーリングおよびルートプレーニング時の歯面にかかるスケーラーの操作力に関する研究
高橋 志麻, 結城 泉, 安部 ちづる, et.al., 日本歯科衛生教育学会雑誌 12(1): 38-46 (2021).

超音波を用いた骨吸収抑制薬関連顎骨壊死治療法

Impact of ultrasound therapy on medication related osteonecrosis of the jaw

東北大学大学院歯学研究科 頭蓋顔面先天異常学分野, 西村壽晃, 里見和紀
東京工業大学 未来産業技術研究所, 田原麻梨江, 中村健太郎

1. 研究目的

骨吸収抑制薬投与患者で観血的歯科治療を行うと、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(MRONJ)を引き起こすことが報告されているが、その予防法・治療法は確立されていない。MRONJ 治療は一般的に抗菌薬、鎮痛薬の投与が行われるが、基礎疾患を持つ高齢者も多く、多剤耐性菌、薬の副作用などの問題もあり、薬剤を使用しない新たな治療選択肢の確立が望まれる。一方、超音波には骨治癒促進効果、バイオフィルム破壊効果があり、MRONJ の新たな治療選択肢の可能性がある。しかし従来の骨折治療器の効果は不明で、治療法の確立に際し適切な周波数、出力、照射時間の決定、および口腔内の狭い領域で3次元的に的確な照射位置を決定する方法などの条件検討が重要となる。本研究は、MRONJ マウスモデルを使用して超音波の MRONJ 予防・治療効果を検討し、将来的なヒトへの臨床応用の為の基礎データの収集を行い、超音波発生装置の作製・調整を行うことが目的である。

2. 研究成果

2. 1 超音波振動子の試作

先端形状が異なる3種類の超音波振動子を試作し、「たわみ型振動子」について、有限要素法と等価回路を用いてMHz帯でのアドミタンス特性の解析を行った。その結果、主に圧電素子と2次の複合厚み振動(2.6 MHz)共振しており、厚み振動が板上をたわみ振動に近い振動で伝搬していると考察した。共振周波数は2.03MHz、たわみ振動の波長は約10mmであった。40Vppの駆動電圧に対し、振動子先端(x=0mm)において最大振動速度10mm/sが得られた。

2. 2 マウスMRONJモデルの確立

超音波によるMRONJ予防効果を確認するために、マウス(6週齢、雌性、C57BL/6J)にビスホスホネート(Zoledronate 125ug/kg/wk in saline i.v.)を4週間投与後に上顎右側第1臼歯を抜歯した。*Fusobacterium nucleatum*を隔日で口腔内投与しその後MRONJ発症について評価した。MRONJ群はコントロール群に比べ有意に粘膜治癒率が低く、 μ CTによる評価においても抜歯窩治癒が遅延していた。また、組織所見においてMRONJ群では骨壊死が認められた。

2. 3 超音波によるMRONJ予防効果

先端駆動タイプ振動子で超音波(20min/day 2weeks)によるMRONJ予防効果を検討した。CTおよび組織評価で、MRONJ群に比べ超音波照射群は治癒率が高かった。MRONJ群は、control群に比べ歯肉組織中のKeratinocyte Growth Factor(KGF)が有意に低下し粘膜治癒が遅延、Semaphorin4Dが有意に増加し骨治癒が遅延していた。一方、超音波照射群ではKGF、Semaphorin4D産生量がcontrolレベルに回復していた。

2. 4 ヒト用マウスピース型治療器の試作

患者が病巣部に確実に超音波を照射するために、マウスピースに振動子を埋め込んだ治療器の試作を行った。今後は、病巣部周囲への超音波の伝播シミュレーションを行い、病巣部および周囲の組織への作用・副作用の可能性を検討する予定である。

3. 参考文献

- 1) A Movila, H Mawardi, K Nishimura et al. BBRC 42-47(2016)
- 2) M Tabaru, K Fujii, K Nakamura, M Ishikawa, K Nishimura USE (2019)
- 3) K Satomi, K Nishimura, M Tabaru, K Nakamura, et al. IOC(2020)
- 4) 福田翔平, 田原麻梨江, 中村健太郎, 石河睦生, 西村壽晃 音響学会(2021)

筋収縮を利用した体内発電システムに関する研究

Implantable energy harvesting system utilizing muscle contraction

東京工業大学 工学院機械系 土方亘, 持田匠
 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 三林浩二
 東京工業大学 未来産業技術研究所 進士忠彦

1. 研究目的

人口の高齢化に伴いペースメーカ等の植込み型医療機器の需要が増加している。また、疾患の早期検知技術として生体情報を収集する体内IoTデバイスの開発も進められている。これらのデバイスは一般的に電気エネルギーを消費して動作するため、体内での電源の確保が課題である。本研究では骨格筋に電気刺激を与え、その収縮力を利用して体内に設置した小型発電機を駆動し、電力を得る体内発電システムを開発している⁽¹⁾⁽²⁾。本年度は、低周波数で骨格筋を刺激した際に見られる不完全強縮を利用した発電システムを提案し、最適設計を実施した。

2. 研究成果

従来の研究では骨格筋に40Hz程度の矩形波電気刺激を与えて強縮を発生させ、ブラッキング型発電素子を駆動するシステムを構築してきた。一方、骨格筋は10Hz前後の電気刺激を与えると、刺激周波数に同期して高速に振動する不完全強縮を発生させることができる。ブラッキング型発電機の代わりに不完全強縮の振動に共振する振動型発電機を用いると、より高出力な発電システムを実現できる可能性がある。

これまでの研究で入力を刺激電圧、出力を筋収縮力とした数理モデルを構築しており⁽³⁾、これを用いると不完全強縮も再現可能である。そこでこのモデルを利用して、筋収縮ダイナミクス、振動型発電機ダイナミクス、発電回路のダイナミクスを全て考慮したマルチフィジックスモデルを構築した。設計変数を①刺激電圧周波数、②刺激電圧振幅、③発電機質量、④振動子のばね剛性、⑤発電素子の極数とし、勾配法を用いて正味発電量（発電量と刺激に要した電力量の差）の最適設計を実施した。

上記発電機設計の一例として、ペースメーカ用電池と同等サイズの振動型発電機を試作した⁽⁴⁾。その写真を図に示す。振動子は平行ばねで支持しており、発電用のエレクトレットを成膜した構造をMEMSプロセスによって試作した。今後、骨格筋の収縮を模擬したシミュレータ機構での発電量評価、および生体筋肉を用いた発電実験を実施する予定である。

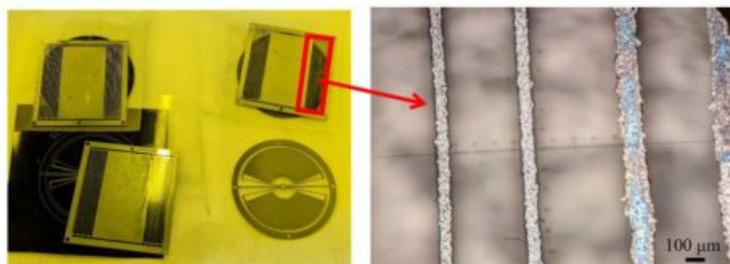


図 MEMSプロセスを用いた試作共振型発電機構

3. 参考文献

- 1) T. Mochida, W. Hijikata., Journal of Advanced Mechanical Design, Systems, and Manufacturing, Vol. 13, No. 3, 2019.
- 2) G. Sahara, W. Hijikata, K. Tomioka, T. Shinshi., Proc IMechE Part H: J Engineering in Medicine, Vol. 230, No. 6, pp. 569-578, 2016.
- 3) W. Hijikata, T. Mochida, J. Liu, W. Sugimoto. 43rd IEEE EMBC, pp. 4761-4764, Nov. 2021.
- 4) T. Mochida, W. Hijikata. 43rd IEEE EMBC, pp. 7248-7251, Nov. 2021.

空気圧式全身運動トレーニング装置を用いたタンデム立位訓練

Tandem standing practice using a pneumatic whole body training device

東京大学大学院 情報理工学系研究科 青木 琢朗, 宮寄 哲郎, 曾我部 舞奈, 川嶋 健嗣
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 川瀬 利弘, 中島 義和

1. 研究目的

健康ブームを背景に、幅広い年齢層のトレーニング需要が高まっている。従来のトレーニングは鍛える身体部位ごとに細分化され、筋力系と神経系も個別に鍛える必要がある¹⁾。本研究グループは、全身の運動器を効率よく強化するために、図1に示す空気圧式全身運動トレーニング装置を開発した²⁾。本研究では、開発した装置を新たにタンデム立位訓練へと応用し、実験により訓練効果を検証した。

2. 研究成果

2. 1 タンデム立位訓練の実験方法

図1のように、被験者はフォースプレート上でタンデム立位の姿勢を取り、腰部の全方向へ引張り力の負荷を与える空気圧ゴム人工筋 (PAM) を8本装着する。実験手順では、トレーニングフェーズ1, 2, 3を実施した。バランスを崩して足を踏み出した場合、足の位置を初期位置へ戻すようにと、実験前に被験者は口頭で指示を受ける。フェーズ1では、被験者は前後左右4方向の負荷をランダムな順番で各方向3回ずつ、計12回受ける。これを1セットとし、セット間で2分の休憩時間を設け、計5セットを計測する。負荷提示時のバランス評価指標として、Margin of Stability (MoS)³⁾を採用した。MoSは大きいほどバランスを崩しにくい。フェーズ2では、フェーズ1同様に4方向ランダム負荷12回を与える群Iと、負荷に弱い2方向へランダム負荷12回を与える群IIの二つを設定し、それぞれ計測を実施した。負荷に弱い方向はフェーズ1の結果から選択した。最後に、フェーズ3をフェーズ1と同様の内容で実施した。

2. 2 実験結果および今後の展望

上記2つの群、計6名の被験者について実験結果を得た。本稿では図2に示す群IIの被験者1名の実験結果をサンプルとして説明する。図2中、太線はMoSの平均値、細線は標準偏差、横軸はフェーズを示し、PAMの負荷方向ごとに計算した。この被験者にはフェーズ2で前と左方向へ負荷を与えた。フェーズ1と3を比較した結果、左方向負荷時のMoSは有意水準5%で有意に増加したのを確認した。今後、実験結果のより詳細な解析と、被験者データの追加、実験プロトコルの改善などを実施する予定である。

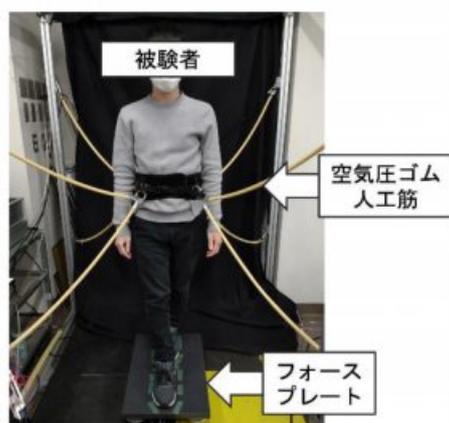


図1 タンデム立位実験の様子

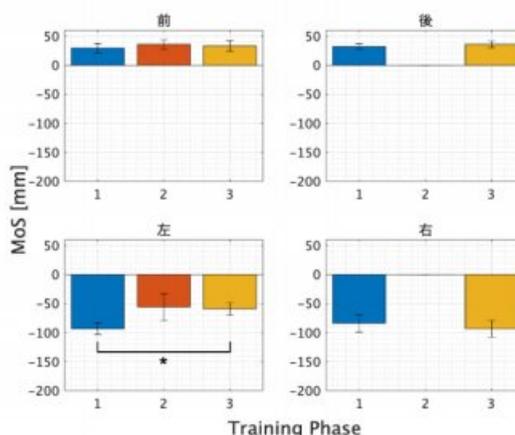


図2 MoS計測実験結果の例

3. 参考文献

- 1) G. Cook, On Target Publications, (2012).
- 2) S. Ito, et al., The JFPS International Symposium on Fluid Power HAKODATE 2020, GS3-03 (2021).
- 3) A. L. Hof, et al., J. Biomech., 38, 1-8 (2005).

遠隔操作可能な歯科用チェアの開発に関する研究

Study on Development of the Remote-controllable Dental Chair

広島大学大学院医系科学研究科（歯） 吉岡幸男，二川浩樹，山崎佐知子
 広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 亀田 卓，寺本章伸，黒木伸一郎

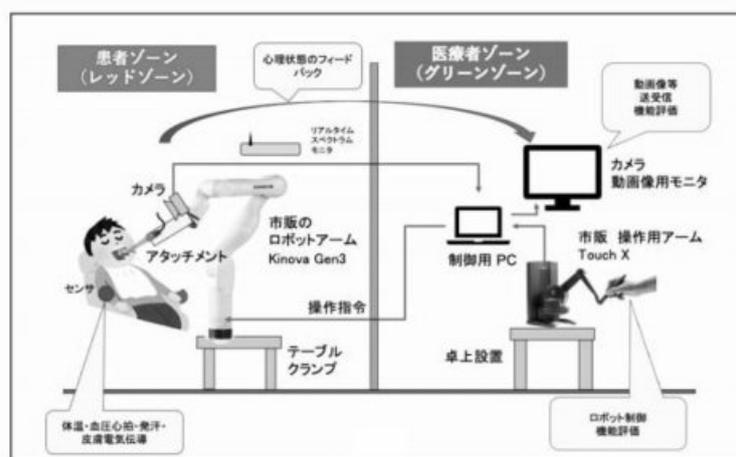
1. 研究目的

従来歯科医療は、歯科医師と助手が、歯科用チェアに座った患者に密着して診察や治療を行う 3 密な対面医療であり、接触・飛沫感染は対策を講じていても回避が困難な医療行為であるため、常に感染の危険にさらされている。そこで、患者と歯科医療者が密にならない、根本的な感染防御を備えた歯科医療を展開できる遠隔操作可能な歯科用チェア（以下リモートコントロール歯科用チェア）の開発を目的とした。このチェアの遠隔操作技術をさらに発展させ、無歯科医の山間部や島嶼部の病院（の患者）と都市の病院（の医療者）を遠隔で繋ぎ、無歯科医地区における無人の歯科医療を可能にすることにより、僻地の歯科医療に貢献する。また、この技術により、遠く離れた施設間や医療者間の情報・技術共有が可能となるため、地域および施設間の診療格差を是正することができ、歯科医療の標準化につながる。歯科医療の中心は歯科用チェアである。したがって、歯科医学の発展には歯科用チェアの進化が必要であるといっても過言ではない。この遠隔操作技術を搭載したリモートコントロール歯科用チェアを中心に据えた、近未来型の新しい歯科医学のカリキュラムを新しく構築することにより、抜本的な歯学教育改革を推進することが可能となる。

2. 研究成果

発案に基づいたリモートコントロール歯科用チェア開発研究の基本コンセプトを構築した。研究期間は5年を予定し、最初の2年を探索研究期間、残り3年を本格研究期間とした。

(1) 探索研究期間（約2年）遠隔操作概念実証システムの構築：2021年度は研究資金の獲得に挑戦するとともに、リモートコントロール歯科用チェアの開発の根幹となる遠隔操作概念実証システム（下図）の構築について検討を行なった。まずはリモート技術のための①無線ネットワーク、②歯科治療ロボットシステム、③心理状態のセンシング情報の歯科治療への応用技術を搭載した概念実証実験システムを各分野のエキスパートと協力しながら構築した。様々な医療機器がある電波環境の中でリモートコントロール歯科用チェアの各種センサやカメラからの各種情報を安定して集約し、駆動体を低遅延で操作することを可能とする無線通信ネットワークを整備する。この中で、リアルタイムスペクトラルモニタを用いた歯科医療現場における電波環境の評価と異種無線システムの高速率周波数共用化技術に関する研究を行い、これを応用する。概念実証システムの駆動体は、新たな駆動体は作成せず、市販のロボットアームを研究に用いることとした。この駆動体の作成に関しては、力覚提示機能や空気圧駆動機能を有するロボットシステムの開発実績のある他の研究グループとの共同研究を別途検討している。患者の環境や心理状態の把握に有用なセンシングデバイスの選定、カメラ画像や各種センサ情報からの患者の環境・心理状態を推定するデバイスの開発、患者とのコミュニケーションをサポートする方法を開発しこれらを遠隔操作概念実証システムに組み込むことを予定する。今後、研究資金が獲得されたら、このシステムを実装した駆動体を作成し、口腔模型や人体模型を用いてこの装置の歯科治療および遠隔操作に関する実証実験を行い、実験結果をこのシステムにフィードバックする。繰り返し検証することにより、ヒト（歯科医療従事者）の手技に近い、より質の高いプロトタイプ作成に繋げる。



図：遠隔操作可能な歯科用チェア概念図

(2) 本格研究期間（約3年）：リモートコントロール歯科用チェアのプロトタイプの開発とヒトに対する介入研究を行う。

多機能内視鏡止血デバイスのための小型プラズマジェットの開発 と血液凝固効果の評価

Development of small plasma jet for multifunctional endoscopic hemostatic device and
evaluation of blood coagulation effect

東京工業大学 未来産業技術研究所 石川雄大, 吉田大輝, 末永祐磨, 沖野晃俊
国立がん研究センター 先端医療開発センター 高松利寛, 池松弘朗

1. 研究目的

内視鏡治療は、開腹手術に比べて患者への負担が少ないため、低侵襲な治療方法として注目されている。内視鏡治療は、クリップや電気メスなどの目的に応じた処置具を、直径3 mm程度の鉗子口に挿入して行う。しかし、鉗子口には1つの処置具しか挿入できないため、使用する機能を変更したい場合、その都度処置具を入れ替える必要がある。そのため、より効率的な治療のために、複数機能が使用可能な処置具の開発が求められている。我々は、低侵襲な止血が可能な小型プラズマジェットに加えて、吸引及び送水用チューブ、電気メスなどの複数機能が使用可能な多機能内視鏡止血デバイスの開発を行っている。本研究では、多機能内視鏡止血デバイスに搭載する小型プラズマジェットを開発し、その血液凝固効果を評価した。

2. 研究成果

2.1 小型プラズマジェットの開発

図1に開発した小型プラズマジェットを示す。プラズマジェットの先端は直径2.8 mmのアルミナを使用しており、直径0.7 mmのデバイス用鉗子口が2つ搭載されている。アルミナ管にプラズマ生成ガスを流し、その両端に配置した直径0.55 mmの銅線に高電圧を印加することで放電を起こし、プラズマを生成する。プラズマ生成ガスには、生体吸収性に優れており、従来の内視鏡検査及び内視鏡治療でも使用されている二酸化炭素を使用した。また、プラズマ生成時の放電が直接照射する対象に当たることを避けるため、プラズマ生成部は外部に露出しないように配置した。

2.2 血液凝固効果の評価

ブタの血液を使用して、開発した小型プラズマジェットの血液凝固効果を評価した。ブタの血液を低発塵不織布に2.0 μ L滴下し、上方3.0 mmからガス流量1.0 L/min, 3.0 kVで生成した二酸化炭素プラズマを照射した。照射後、同じ不織布を上から被せ、シリコンゴムでスタンプして凝固していない血液を転写した。そして、転写された不織布に血液が全く付着しない状態を0、血液を滴下した直後に転写した状態を6として転写された血液の量を7段階で目視評価した。比較対象として、プラズマを生成せずに二酸化炭素を照射する実験も行った。実験結果を図2に示す。縦軸の写真は、それぞれのスコアに対応した血液の転写状態の例を示している。実験の結果、二酸化炭素プラズマの照射によって、照射部の血液が短時間で凝固し、15秒の照射で2.0 μ Lの血液がほぼ完全に凝固することを確認した。一方、二酸化炭素の照射では、20秒の照射でも血液を完全に凝固することはできなかった。この結果から、開発したプラズマジェットが血液凝固効果を持つことを確認した。

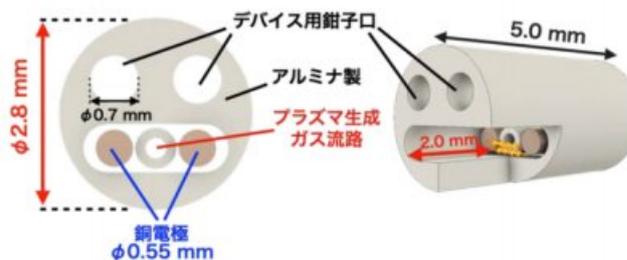


図1 開発したプラズマジェットの構造

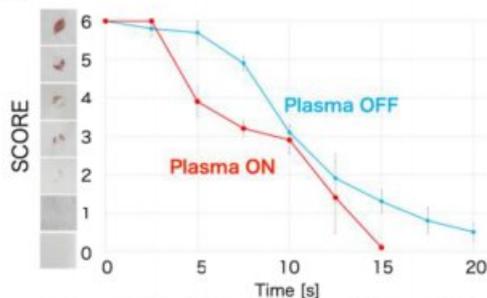


図2 照射時間と血液凝固効果の関係

バイオメディカルアプリケーションのための ソフトウェア・ハードウェア協調設計による画像処理システム

Image Processing System with Software and Hardware Co-Design for Bio-Medical Application

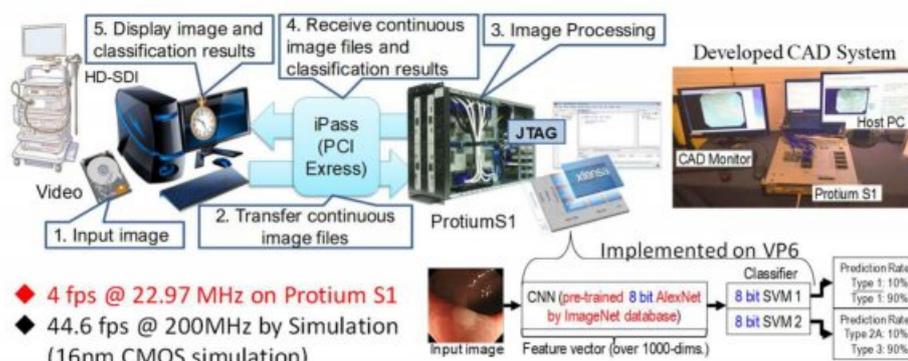
日本ケイデンス・デザイン・システムズ社 小田川真之, 辻雅之, 岡本拓巳
 広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 片山大輔, 呉泳飛, 小出哲士
 名古屋工業大学工学研究科 玉木徹, JR広島病院 吉田成人,
 広島大学大学院医歯薬総合研究科 岡本由貴, 岡志郎, 田中信治

1. 研究目的

近年, バイオ・ヘルスケアアプリケーションの重要性が高まっている. 例えば, 内視鏡診断の医療現場では, 熟練した専門医による経験による診断が重要かつ不可欠となっている. しかしながら, 近年の高齢化に伴い, 医療機関に受診に訪れる患者の数は増大しており, 熟練した専門医が一日に診療する患者数が増えてしまい, 負担が増加している. そこで, 特に医用画像を取り扱う現場においては, 画像データから得られる様々な情報を医師に提示することにより, 医師への負担を軽減するとともに, 非熟練者の技術の向上のためのナビゲーションなどが提示することができれば, これらの問題を解決する一つの方法になることが期待される.

2 研究成果: リアルタイム内視鏡診断支援システムの開発

バイオ・ヘルスケアアプリケーションにおける, 動画データの詳細な分析を医療現場でリアルタイムかつ高速に処理可能な動画処理システムの構築を実施した. 我々が開発している協調設計が可能なコンピュータ設計支援ツールと計算の複雑度や並列度に合わせたアルゴリズムの柔軟な高速化が可能な Vision P6 DSP と呼ばれる画像処理向けのコンフィギュラブル IP を効果的に使用して, 内視鏡の動画に対する診断支援の性能向上を図りリアルタイムに処理可能であることを実証した. 特に, 本共同研究では, 機械学習 (ML) と深層学習 (CNN) をハイブリッドにした新しい方法を共同で開発し, 少ない学習データ (内視鏡画像データ) を用いて, 短い学習時間で学習を可能とし, 画像処理の複雑度や並列度に合わせたアルゴリズムの柔軟な高速化 (リアルタイム処理) が可能な画像処理向け再構成可能な IP である Vision DSP をターゲットとし, ソフトウェア・ハードウェア協調設計が可能な設計支援ツールにより, 内視鏡動画画像診断支援システムを構築した.



3 発表論文

- 1) Masayuki Odagawa, et al., "A Hardware Implementation on Customizable Embedded DSP Core for Colorectal Tumor Classification with Endoscopic Video toward Real-Time Computer-Aided Diagnosis System.", IEICE TRANSACTIONS on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, Vol.E104-A77, No.4, pp. 691-701 (2021).
- 2) Masayuki Odagawa, et al., "Feasibility Study for Computer-Aided Diagnosis System with Navigation Function of Clear Region for Real-Time Endoscopic Video Image on Customizable Embedded DSP Cores.", IEICE TRANSACTIONS on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, Vol.E105-A, No.1, (2021).
- 3) Masayuki Odagawa, et al., "Classification with CNN features and SVM on Embedded DSP Core for Colorectal Magnified NBI Endoscopic Video Image.", IEICE TRANSACTIONS on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, Vol.E105-A, No.1, (2021).

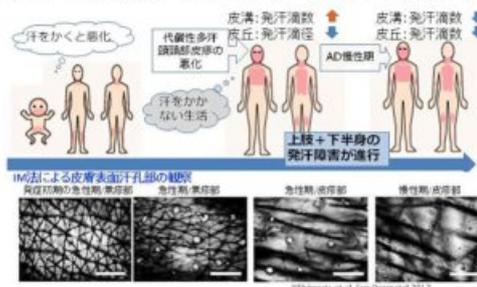
発汗機能検査 Impression mold法の画像自動解析手法の開発

Development of automatic image analyzer for sweating function and surface microstructure of human skin

広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 道田竜一, 宮地悠馬, 小出哲
 土川崎医科大学 皮膚科学 青山裕美, 林田優季
 広島市立広島市民病院 病院長, 広島大学病院特別顧問・客員教授 秀道広

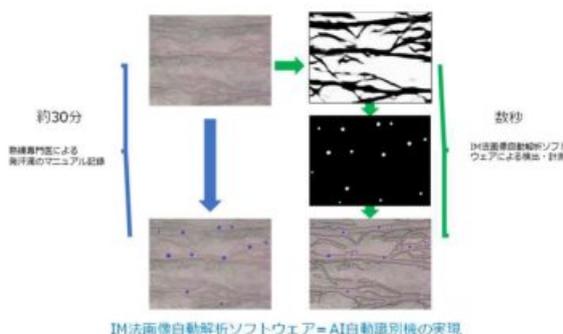
1. 研究目的

発汗システムは体温調節の他に皮膚の水分量保持と自然免疫担当器官である可能性がある。しかし、後者に関する研究はまだ始まったばかりで、特に皮膚疾患発症における役割は殆ど解明されていない。最大の理由は実験動物に使用されるマウスの有毛部に汗腺がないため、汗の関与を評価できないからである。生活環境の乾燥化により、発汗異常が生じ症例数が急増しているのがアトピー性皮膚炎である。Impression mold法は、基礎発汗の検出ができる唯一の発汗試験であるが、現状では光学顕微鏡で取得した画像の解析を人手によるマニュアルで行っているため、解析時間がかかり、処理できる枚数に限界がある。そこでImpression mold法を用いた発汗研究でサンプル画像の解析を効率化するため、皮表構造と発汗状態を解析するImpression mold法のための発汗滴数、直径、面積、皮丘等の自動化画像解析技術が渴望されている。



2 研究成果

本研究では、採取した Impression mold 法によるサンプルの顕微鏡画像に対して、皮丘面積と発汗滴の自動化画像解析システムの開発を目的とする。そして従来法と開発手法の自動化画像解析法の一致率を上げるために、既存のサンプル画像を用いて、繰り返し解析を行い、Deep Learning などの手法を用いて、検出精度の向上を図った。本研究では、Deep Learning を用いて皮丘・皮溝を検出する新しい手法を開発した。エキスパートによる皮丘・皮溝と発汗滴の検出では、1視野の解析に約30分程度の時間が必要であったが、自動処理することにより、約1cm²の領域を数秒での解析が可能となり、リアルタイム検出、複数視野の解析、並びに、大量のサンプルの自動解析への可能性が高くなった。



3. 発表論文

- 1) Ryuichi Michida, et al., "Automatic Detection of Skin Surface Structure Using Deep Learning for the Impression Mold Technique", Proc. of the 36th International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers, and Communications 2021(ITC-CSCC2021), pp. 165-168, DOI: 10.1109/ITC-CSCC52171.2021.9501467 (2021).
- 2) Tetsushi Koide, et al., "Sweat Droplets Detection Using Deep Learning for the Impression Mold Technique to Evaluate Sweating Responses to Thermal Stimulus", Proc. of the 36th International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers, and Communications 2021(ITC-CSCC2021), pp. 255-258, DOI: 10.1109/ITC-CSCC52171.2021.9501442 (2021).
- 3) Ryuichi Michida, et al., "An Image Segmentation Method for Automatic Analysis of Skin Surface Structure in Atopic Dermatitis by the Impression Mold Technique", Proc. of 2021 IEEE 64th International Midwest Symposium on Circuits and Systems, DOI: 10.1109/MWSCAS47672.2021.9531883 (2021).
- 4) Tetsushi Koide, et al., "Sweat Droplets Detection Using Image Segmentation on Skin Surface for Evaluation of Sweating Responses to Thermal Stimulus in Atopic Dermatitis", Proc. of 2021 IEEE 64th International Midwest Symposium on Circuits and Systems, DOI: 10.1109/MWSCAS47672.2021.9531894 (2021).

新規生体用形状記憶チタン合金の開発と基礎物性解明

Development of shape memory titanium alloys for biomedical application

大阪産業技術研究所 岩崎真也, 渡辺博行

東京工業大学 未来産業技術研究所 海瀬晃, 田原正樹, 細田秀樹

1. 研究目的

形状記憶・超弾性合金の中で、Ti系合金は優れた特性が期待できることから、医療用材料として注目されている。特に近年は、人体に影響を及ぼすNiアレルギー¹⁾を考慮し、Niを含有しない準安定 β -Ti合金の開発が行われている。本研究では、生体用超弾性Ti合金の開発を目指し、大きな超弾性ひずみを発現するTi-Cr-Al系の準安定 β -Ti合金をベースにして、異なる合金作製法や新たな添加元素の導入により、本合金における形状記憶特性の改善に焦点を当て研究を行った。

2. 研究成果

2. 1 浮揚溶解法により作製されたTi-Cr-Al合金における相、組織の評価

浮揚溶解法で得られたTi-7.5Cr-7Al(mass%)に対し、成分の均一性評価および結晶相の同定を行なった。蛍光X線による成分分析を分析径1 mmにて2.5 mm間隔での分析を行ったところ、インゴット内部の組成は十分に均一であることが確認された。単一方向から熱を与えるアーク溶解と比較して、各合金元素間の密度の差による垂直方向への偏析が起りにくいことが明らかになった。また、X線回折の結果、得られたインゴットは β 相と α' マルテンサイト相で構成されていた。アーク溶解で作製したTi-Cr-Al合金は β 相単相であり、浮揚溶解の場合とは形成される結晶相が異なるが、これは浮揚溶解における凝固速度がアーク溶解のそれの約1000分の1程度である²⁾ことに起因すると考えられた。インゴットに対して1000°C/1時間の熱処理後に水焼き入れを施した試料でX線回折を行なったところ、 β 相単相に置き換わることが確認された。 β -Ti形状記憶合金の作製において本溶解法は、組成の均一性の確保ができ、さらに凝固速度の制御で粒径を制御することも期待されるため有用な手法と言える。

2. 2 Ti-W-Al合金における形状記憶特性の評価

β -Ti形状記憶・超弾性合金における添加元素としてのWの有用性を検討するため、Ti-6.5W-10Al(at.%)合金の特性評価を行った。1000°C/30分の条件で溶体化処理を施した本合金試料に対し、X線回折を行ったところ、 α' 相のピークと僅かな β 相のピークが確認され、 β -Ti合金においてW添加は β 相を安定化することが示唆された。

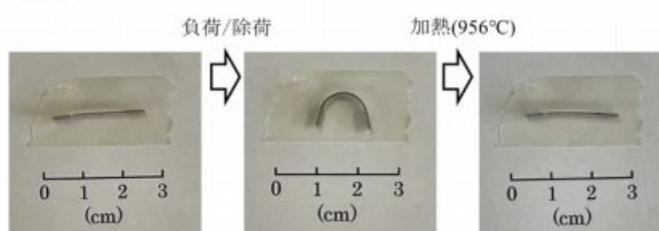


図1 Ti-6.5W-10Alの加熱曲げ試験結果

図1に表面ひずみ5.0%の曲げ変形を加えたのち、956°Cの温度雰囲気中で加熱した加熱曲げ試験結果を示す。加熱前に2.9%であった残留ひずみが加熱後には0.2%となり、2.7%の形状回復を示した。電気炉を用いて20°C間隔で加熱し、形状回復率を測定したところ、変態の開始温度 A_s および終了温度 A_f はそれぞれ約600°C、約920°Cであることが明らかになった。以上よりWは β -Ti形状記憶・超弾性合金に必要な β 安定化元素として振る舞うことが示唆され、特にWは β -Ti中での拡散速度が最も遅い金属元素と知られるため、今後 β -Ti形状記憶合金にWを添加することによる耐時効性の向上が期待される。

3. 参考文献

- 1) A. Yamamoto, Y. Kohyama, H. Hosoda, S. Miyazaki, T. Hanawa, Mater. Trans. 2007, 48, 361-366.
- 2) T. Nagase, K. Mizuuchi, T. Nakano, Entropy 2019, 21, 483.

電気抵抗率の精密測定による医療用Ti合金の組織解析

Micro-structural analysis by precise measurement of resistivity in Ti alloys for medical applications

関西大学 化学生命工学部 上田正人, 池田勝彦
東京工業大学 未来産業技術研究所 稲邑朋也, 細田秀樹

1. 研究目的

材料設計において、原子空孔、転位など格子欠陥の密度や振舞い、組織を把握することは非常に重要である。近年、新たな透過型電子顕微鏡観察技法などにより、非常に詳細な格子欠陥、組織の解析が可能となっている。一方、電気抵抗率測定によっても、各種格子欠陥濃度・密度を推定することが可能¹⁾であることが知られている。また、試料体積が比較的大きいことから、平均化された情報を得られることが特徴である。本研究では、HCP構造に起因した特徴的な集合組織が発達していると考えられる純チタン板において、通電方向に依存した電気抵抗率を精密に測定し、その異方性と組織を定量的に関連付けることを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 マティーセン経験式²⁾の作成

JIS2種相当の工業用純Ti (CP Ti) 板の結晶方位分布をEBSDで観察・測定した。その集合組織より推定した圧延方向から、0°, 30°, 45°, 90°の4方向を電気抵抗率の測定方向とした。上記4方向を引張り方向とする引張試験片(標点間: L50×W2×T1 mm)を切り出した。ゲージ部断面の寸法差が±2.5 μm以下になるようエメリー紙を用いて整形した。そのゲージ部にSUS304製ワイヤをスポット溶接し、ナノボルトメーター (Keithley 2182A) と電流源 (Keithley 6221) を用いた直流四端子法で電気抵抗を測定した。通電は100 mAとし、極性を反転させることで各接点に生じる浮遊熱起電力を除去した。室温にて、弾性ひずみを含めた全ひずみが5-20%まで引張変形し、速やかに除荷した。その試験片ゲージ部から、短冊状の電気抵抗測定用試験片を採取した。長手方向垂直断面の寸法差が±2.5 μm以下になるようエメリー紙を用いて再度整形した。77 Kと300 Kにおける電気抵抗率を測定し、マティーセンプロット ($\rho_{77} = \alpha/(R-1) + \beta$, $R = \rho_{300}/\rho_{77}$) を作成した。傾き α と切片 β において強い引張方向依存性が認められた (図1)。

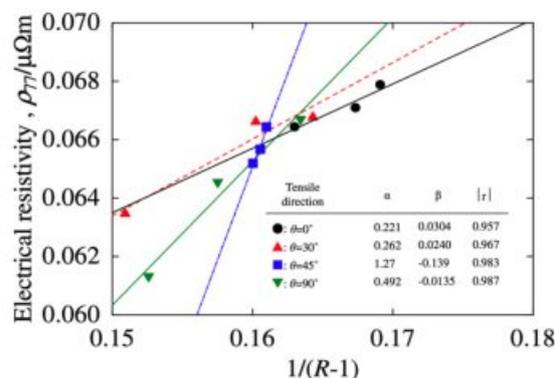


図1 引張変形後のマティーセンプロット

2. 2 引張変形中の電気抵抗測定

同様の引張試験片を氷水 (273 K) に浸漬し、クロスヘッド速度0.25 mm/minで引張変形した際の電気抵抗をin-situ測定した。弾性的な引張変形を与えると、電圧接点間距離が増加すると共に、通電方向に対する垂直断面積が減少するため、一般的に、電気抵抗は増加する。しかしながら、0°では引張変形によって電気抵抗値は減少した。他の3方向では増加した。このように引張り変形過程の電気抵抗変化においても強い組織依存性が観察された。

3. 参考文献

- 1) S. Komatsu, J. JSTP 46, 813-817(2005).
- 2) S. Komatsu, S. Fujikawa, J. JILM, 47, 170-181(1997).

がん診断治療への応用を目指した磁性ナノ粒子構造制御

Evaluation of magnetization dynamics of magnetic nanoparticles for hyperthermia treatment

静岡大学 工学部 大多哲史

静岡大学 電子工学研究所 中村篤志

1. 研究目的

腫瘍に磁性ナノ粒子を集積させて、外部から交流磁場を印加することで磁性ナノ粒子が発熱する機構を活用した局所的がん温熱治療や体内の磁性ナノ粒子を検出する磁気粒子イメージングによる低侵襲ながん診断治療技術が注目されている。磁性ナノ粒子が溶媒中に分散して、物理的回転が生じやすい状態に比べて、腫瘍内や細胞環境で磁性ナノ粒子が極度に凝集した状態では、物理的に固定された状態に近いという報告がある^[1,2]。このため本研究では、磁性ナノ粒子構造制御を目的として、固体状態における磁性ナノ粒子の磁化応答のモデル構築に取り組んだ。

2. 研究成果

2. 1 磁気異方性を考慮した磁化応答モデル

超常磁性体の磁化応答は、式(1)のランジュバン関数で表現される^[3]。

$$L(\xi) = \coth(\xi) - \frac{1}{\xi}, \quad (1)$$

ここで、 $\xi = \mu_0 M_s V_M H / k_B T$ であり、 μ_0 は真空透磁率、 M_s は飽和磁化、 V_M は粒子体積、 H は印加磁場強度、 k_B はボルツマン定数、 T は温度である。この式は磁化が熱による外乱を受けて確率的に応答する様子を表したものである。本研究では、超常磁性体であっても、僅かに磁気異方性の影響を受けていると考えられるため、式(1)に磁性ナノ粒子の磁化応答を決定するパラメータの一つである、磁気異方性 K_u を考慮することを考えた。(1)の導出過程で、磁気異方性を考慮すると式(2)が導かれる^[4]。

$$L_{an}(\sigma, \xi) = \frac{1}{2} \int_0^\pi \frac{\int_0^\pi p(\varphi, \psi) \cos \psi \sin \psi d\psi}{\int_0^\pi p(\varphi, \psi) \sin \psi d\psi} \sin \varphi d\varphi. \quad (2)$$

$$p(\varphi, \psi) = \exp\{-\sigma \sin^2(\varphi - \psi) + \xi \cos \psi\}, \quad (3)$$

ここで、 $\sigma = K_u V_M / k_B T$ であり、 φ と ψ は、それぞれ磁化容易軸と磁化および印加磁場の成す角である。式(2)および式(3)に $\sigma = 0$ を代入し、磁気異方性を考慮しないと、式(1)が導出される。次節に実測した磁化曲線に式(2)を適用した結果を示す。

2. 2 実測への磁化応答モデルの適用

図1は、核磁気共鳴画像法(MRI)の造影剤として実用化されている磁性ナノ粒子(リゾビスト[®])について、液体中に粒子を分散させた試料と、エポキシ樹脂により固体化した試料を、振動試料型磁力計で計測した磁化曲線である。プロットは実測で、点線が式(1)により液体試料(Liquid)を、式(2)により固体試料(Solid)を解析したグラフである。実測に沿うようにフィッティングされており、解析された粒径分布も、電子顕微鏡像と比較すると妥当であった。

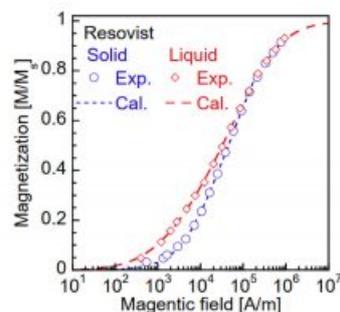


図1 リゾビスト[®]の磁化曲線^[4]

3. 参考文献

- 1) S. Dutz, M. Kettering, I. Hilger, R. Müller, and M. Zeisberger, *Nanotechnol.*, **22**, 265102 (2011).
- 2) S. Ota, T. Yamada, and Y. Takemura, *J. Nanomater.*, **2015**, 836761 (2015).
- 3) 近角 聡信, 強磁性体の物理(上)—物質の磁性—, 裳華房, 1978.
- 4) S. Ota, S. B. Trisnanto, S. Takeuchi, J. Wu, Y. Cheng, and Y. Takemura, *J. Magn. Magn. Mater.*, **538**, 168313 (2021).

人工歯周組織ユニットの創製のための ナノバイオセラミクス化表面処理法の開発

Development of nano-bioceramic coating for novel artificial periodontal tissue units

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 岡田正弘, 松本卓也
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 木村剛, 岸田晶夫

1. 研究目的

欠損した歯根の補綴治療として、インプラント体を顎骨に埋め込む治療は欠かせないものとなっているが、インプラント周囲炎のリスクが存在する。このリスクを回避する方法として脱細胞化顎骨を用いたインプラント治療を提案している。この新しい治療法は、歯根膜マトリクスを脱細胞化顎骨に残存させて歯根膜組織を再構築し、この再構築歯根膜によって免疫機能の改善とインプラント周囲炎抑制を狙うものである。この際、再構築歯周組織とインプラント体の結合は必要条件であり、この条件に適応させるためにインプラント体表面をナノバイオセラミクス化することは有効的な手段である。

本研究では、上記の新しい治療法に適応するインプラント体の創製に向けて、インプラント体のナノバイオセラミクス化表面処理法の開発を行った。

2. 研究成果

2. 1 ブラシ状アパタイトコーティング

バイオセラミックスの一種であるアパタイトは、ナノスケールで形態制御することで特性が変化する。金属基材にブラシ状のアパタイトをコートした表面は優れた細胞接着性を示すことが報告されているが、高分子基材での成功例はこれまでにない。本研究では、インプラント体として有望な高分子基材であるポリエーテルエーテルケトン (PEEK) を用い、まず、基材表面にポリアクリル酸 (PAAc) をグラフト重合した。PAAcグラフト化PEEK表面にアパタイトナノ粒子を付着させた後、カルシウム溶液中でリン酸溶液を12時間かけて滴下することでアパタイトを結晶成長させた。これらの条件を検討することでブラシ状アパタイトコーティングに成功し、このナノバイオセラミクス化PEEKに対して細胞を播種した結果、未処理PEEK基材と比較して良好な細胞接着性を示すことを確認した。

2. 2 迅速ナノバイオセラミクス化

さらに緻密なナノバイオセラミクス表面を短時間で形成させることを目的として、ナノバイオセラミクス化処理法の最適化を検討した。その結果、酸性条件下においてカルシウムイオン、リン酸イオンおよびフッ素イオンを含む溶液を基材表面に塗布して温風下で約3分間乾燥させることでナノセラミクスを析出させる方法を開発した。乾燥後、余剰イオンを除去するために水洗し、この一連の操作 (塗布-乾燥-水洗) を最大4回繰り返したところ、バイオセラミックスの一種であるモネタイトを主体とする結晶が緻密に表面を被覆することを確認した。この一連の所要時間は約15分であった。ナノバイオセラミクス化表面の機械的特性を評価するためにヴィッカース硬さを測定したところ、緻密な表面にすることで硬さが増加することを確認した。

以上のように、本研究では、脱細胞化顎骨を用いたインプラント治療法に適応するインプラント体のナノバイオセラミクス化表面処理法の開発を達成した。

3. 参考文献

- 1) 中村奈緒子, 木村剛, 岸田晶夫. 高分子論文集, 75(2), 128-136 (2018).
- 2) Okada M, Hara ES, Matsumoto T. Biomineralization-From Molecular and Nano-structural Analyses to Environmental Science (Endo K, Kogure T, Nagasawa H. Eds.), Springer, New York (USA), pp. 211-218 (2018).
- 3) 岡田正弘, 松本卓也. 日本セラミクス協会誌, 55(3), 180-184 (2020).

A型ゼオライトの分極処理と新規機能性発現

Polarization treatment and novel functional development of the A-type zeolit

岡山大学 学術研究院環境生命科学学域 亀島 欣一, 西本 俊介, 三宅 通博
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 山下 仁大, 川下 将一

1. 研究目的

分離濃縮技術は、工業分野だけでなく医療関連分野でも重要な技術の1つである。無機材料の1つであるゼオライトを利用した分離は、ゼオライトのマイクロ孔を利用する方法が確立されているが、分離能は高くても透過流量が少なく、応用範囲は限られている。演者らはシリカが多い高シリカ型ゼオライトであるZSM5型ゼオライトのバルク体が高分離能と高透過量を発現することを見出し¹⁾、これを分極処理することで、アルコール-水分離に変化が生じ、分離性能が飛躍的に向上することをこれまでに報告してきた。一方、低シリカ型のゼオライトであれば、分極の影響を受けるアルカリ金属が多いことからその影響がより顕著に発言することが期待される。そこで、本研究では代表的な低シリカ型ゼオライトであるA型ゼオライトについて、そのバルク体を作製し、得られたバルク体に分極処理を施すことで新たな機能性の発現を目的とした。

2. 研究成果

2. 1 A型ゼオライトバルク体の作製

ガラスを主原料に用いてA型ゼオライトバルク体を作製した。既報²⁾を参照して、ソーダ石灰ガラス粉末、水酸化ナトリウム、アルミン酸ナトリウム、およびイオン交換水を用い、所定の組成比となるように原料を混合して前駆体ゲルを調製した。このゲルを水熱処理することで、ガラス粉末表面にA型ゼオライトが生成した塊状の試料を得た。得られた試料の形態を図1に示す。



図1 得られた塊状試料

2. 2 バルク体のキャラクタリゼーション

得られた塊状試料のXRDの結果から、試料の主成分は非晶質のガラスであり、結晶相としてA型ゼオライトが生じていた。また、窒素吸着等温線より見積もった比表面積は $32 \text{ m}^2/\text{g}$ であった。低相対圧での立ち上がりが見られたことから、A型ゼオライト由来のマイクロ孔の存在が示唆された。密度測定の結果から、見かけ密度が $2.25 \text{ g}/\text{cm}^3$ 、嵩密度が $1.13 \text{ g}/\text{cm}^3$ および気孔率が43%であった。比較的多孔質なバルク体を形成された。

2. 3 バルク体のエタノール分離性能の評価

得られた塊状試料を $10 \text{ mm}\phi$ 、 3 mm tの円板状に切り出し、治具に固定した。既存の方法に従って、 40°C に保持した5%エタノール水溶液からのガスを分離し、分離ガスをGCで分析した。その結果、50%まで濃縮されたことが分かった。未分極のZSM-5バルク体の80%には及ばないが、エタノールの分離能があることが分かった。

2. 4 試料の分極処理

得られた塊状試料を $10 \text{ mm}\phi$ 、 3 mm tの円板状に切り出し、分極用試料とした。試料を白金電極に挟み、 $3 \text{ kV}/\text{cm}$ の印加電圧下で、 400°C で60分に分極処理を施した。現在、この処理を検討中であり、分極できた試料について、今後分離性能を検討する。

3. 参考文献

- 1) E. Igi, et al., Microporous Mesoporous Mater., 208, 160-164 (2015).
- 2) 特開2016-160167, A型ゼオライト材料の製造方法, JPA 2016160167.

種々の脱細胞化組織由来マトリクス結合型ナノベシクルの評価

Evaluation of Matrix-bound Nanovesicles (MBVs) derived from various high-hydrostatic pressure decellularized tissues.

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 小林真子, 橋本良秀, 木村剛, 岸田晶夫
 信州大学 繊維学部 応用生物科学科 根岸淳
 KMバイオロジクス株式会社 嵯峨秀樹
 京都大学大学院 工学研究科 佐々木善浩, 秋吉一成

1. 研究目的

脱細胞化生体組織は、生体組織から細胞成分を除去した細胞外マトリクス (ECM) であり、組織再生のための埋植材料として広く応用されている。近年、その高い生体適合性および機能性の要因に関する探索研究として、ECMの構造や内在する液性因子に着目した研究が進められているが、詳細な機構は不明である。我々も高静水圧法 (HHP法) により調製した脱細胞化組織の *in vivo* における高い組織再構築能を報告してきた^{1, 2, 3}。本研究では、機能発現要素のひとつであるマトリクス結合型ナノベシクル (MBVs)⁴に着目し、種々のHHP脱細胞化組織より抽出したMBVsの特性評価ならびに血管内皮細胞への効果を検討した。

2. 研究成果

2. 1 脱細胞化評価とMBVsの抽出

ブタの肝臓、膀胱粘膜組織 (UBM)、小腸粘膜下組織 (SIS) をHHP法にて脱細胞化処理することで種々の脱細胞化組織を作製した。H-E染色および残存DNA定量により、肝臓、UBM、SISの脱細胞化を評価した結果、未処理組織と比較して種々の脱細胞化組織では細胞核の消失が観察され、残存DNA量の減少が示されたことから、脱細胞化が達成された。次に、凍結乾燥した種々の脱細胞化組織の粉末をPepsin溶液 (1 mg/mL) で48時間溶解した。組織可溶化液 (5 mg/mL) を遠心 (500×g, 10,000×g)、超遠心 (100,000×g) することで、MBVsの単離・精製を行った。

2. 2 MBVの粒子径および形状評価

組織可溶化液の遠心後ペレットと超遠心後ペレット中のMBVsの存在有無および形状を評価した。ナノ粒子解析装置 (NanoSight) により、いずれのペレットにおいてもMBVsと同様の粒子径 (100~300 nm) の小胞体が検出された。また、透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察により脂質二重膜を有する大小様々な小胞体を複数確認できた。

2. 3 MBVを用いた血管内皮細胞試験

得られた抽出物をウシ頸動脈正常血管内皮細胞 (HH細胞) に添加し、細胞増殖活性を評価した。SIS由来の遠心後ペレットおよび超遠心後ペレット中のMBVs様小胞を添加したHH細胞では、ポジティブコントロールよりも倍加時間は長いものの一定の増殖傾向が認められた。このことから、HHP脱細胞化組織より作製した抽出物中には、MBVsと示唆される小胞体が存在し、異種動物由来の血管内皮細胞の増殖活性を示すことが示唆された。

3. 参考文献

- 1) S.Funamoto, et al., Biomaterials 31, 3590-3595 (2010)
- 2) M.Tabuchi, et al., Mater.Sci.Eng.C 56, 494-500 (2015)
- 3) Y.Hashimoto, et al., Mater Sci Eng C-Mater Biol App 102, 238-246 (2019)
- 4) L.Huleihel, et al., Science Advances 10, e1600502 (2016)

生体応用を目指した高機能セラミックス材料の ナノ構造解析に関する研究

Research for nano-structural analysis of ceramics materials with excellent properties for novel biological application

熊本大学, 木口 賢紀 (代表)

東京工業大学, 北本 仁孝、中川 茂樹、篠崎 和夫、吉本 護、松田 晃史、塩田 忠、Jeffrey S. Cross、水谷 惟恭、群馬大学, 花屋 実、後藤 民浩、富山大学, 佐伯 淳、(株)富士通研究所, John David Baniecki、千葉大学, 西山 伸、名古屋工業大学, 安達 信泰、新潟大学, 増田 淳、山梨大学, 入江 寛、キヤノン株式会社, 榊原 悌互、三浦 薫、沼津高等専門学校, 新井 貴司、北見工業大学, 大野 智也、湘南工科大学, 木枝 暢夫、名古屋大学, 生田 博志、宇治原 徹、山田 智明、大研化学工業株式会社、大研化学工業株式会社、荻原 隆、TDK株式会社、崔 京九、静岡大学, 鈴木 久男、脇谷 尚樹、坂元 尚紀、川口昂彦 (順不同)

1. 研究目的

近年の電子デバイスの高機能化、小型化に伴い、セラミックスや半導体などの材料のナノ構造（格子歪、界面構造、表面構造、応力等）に着目し、このナノ構造に起因した新機能を発現させる研究が盛んに行われている。生体応用のためのセラミックス微粒子にも、ハイパーサーミア特性を有するアパタイト/フェライトハイブリッド材料等が注目されている。これらのナノ構造が材料の物性にどのように影響を与えているのかを理解するためには、適切な構造解析手法と、経験に裏打ちされた試料処理技術が必要不可欠である。これまで静岡大学電子工学研究所の全国共同利用により、セラミックスの構造解析と物性評価を目的とし、国内外の著名な研究者の集う研究会を開催してきた。

本研究ではこの研究会を継続し、国内外における様々な分野のセラミックス研究において最先端の研究を行っている研究者（大学・国立研究所・企業等）の集うワークショップを開催する。高機能セラミックスの生体応用に向け、最新の研究動向についての情報共有ならびに新たな研究テーマの企画立案へとつなげることを目的とする。

セラミックス材料の生体応用のためには材料そのものに対する深い理解も重要となることから、本ワークショップでは解析技術のみならず、幅広いセラミックス分野の研究者による講演を行い、材料物性解析技術とナノ構造解析技術の融合による新しい生体応用の可能性を検討する。

2. 研究成果

生体応用のための卓越した機能を有するセラミックプロセッシングの開発を目指し、広くセラミックスに関わる多くの研究者が参加し、オンラインで開催された（開催日：令和4年1月8日（土））。各参加者から、研究概要の紹介ならびに質疑応答を行い、約4時間にわたり活発な議論がなされた。コロナ禍の影響によりリモート会議となったが、幅広い分野にわたる有意義な議論ならびに親密な交流の機会となった。成果報告会では、参加者の研究内容の一例を紹介する。

※本研究会は令和元年度静岡大学電子工学研究所機能強化共同研究プロジェクト（「生体応用のための卓越した機能を有するセラミックプロセッシングに関する研究（代表者：安達信泰）」）と共同で開催された。

生体応用のための卓越した機能を有するセラミックプロセッシングに関する研究

Research on ceramic processing with excellent properties useful for applications of biological application

名古屋工業大学, 安達 信泰 (代表)

東京工業大学, 北本 仁孝、中川 茂樹、篠崎 和夫、吉本 護、松田 晃史、塩田 忠、Jeffrey S. Cross、水谷 惟恭、群馬大学, 花屋 実、後藤 民浩、富山大学, 佐伯 淳、(株)富士通研究所, John David Baniecki、千葉大学, 西山 伸、熊本大学, 木口 賢紀、新潟大学, 増田 淳、山梨大学, 入江 寛、キヤノン株式会社, 榊原 悌互、三浦 薫、沼津高等専門学校, 新井 貴司、北見工業大学, 大野 智也、湘南工科大学, 木枝 暢夫、名古屋大学, 生田 博志、宇治原 徹、山田 智明、大研化学工業株式会社、大研化学工業株式会社、荻原 隆、TDK株式会社, 崔 京九、静岡大学, 鈴木 久男、脇谷 尚樹、坂元 尚紀、川口昂彦 (順不同)

1. 研究目的

本研究では、薄膜、微粒子、バルク等幅広い形態の種々の機能性セラミックスについてプロセッシングを最適化することにより生体応用のための卓越した機能を発現させることを目指している。セラミックス材料の中でも特にフェライトをはじめとする磁性材料はハイパーミリア特性やドラッグデリバリーシステムとしての応用などにより生体応用が期待できるが、本研究の代表者はこれまでに、一般的な金属の磁界観察プローブでは困難なGHz帯の電磁界を磁気光学的手法により可視化する技術開発に取り組んでおり、市販IC上部における高周波磁界分布の測定に成功している。一般的にセラミックス材料は、その合成手法（プロセッシング）により特性に大きく影響を受けることが知られている。例えば、圧電体や磁性体には異方性があり、特定の方位に結晶の方位を制御することにより最高の性能を実現することが可能になる。また、単に方位を制御するのみならず、応力等の外的な要因を与えることによりその性能はさらに高めることが可能になる。そのため、上記の強誘電体材料等の生体応用のためにはプロセッシングに関する深い理解と幅広い知識が必要不可欠となる。

本研究では国内における種々のセラミックス研究において最先端の研究を行っている研究者(大学・国立研究所・企業等)の集うワークショップを開催する。ワークショップでは多くのセラミックスの研究者による講演を通してプロセッシングが結晶構造、微構造、ナノ構造、バンド構造やその他の物性に及ぼす影響について議論・検討を行う。またワークショップで得られた知見や技術等を元にしたセラミックスのさらなる高機能化や生体応用の可能性検討を行う。

2. 研究成果

生体応用のための卓越した機能を有するセラミックプロセッシングの開発を目指し、広くセラミックスに関わる多くの研究者が参加し、オンラインで開催された(開催日:令和4年1月8日(土))。各参加者から、研究概要の紹介ならびに質疑応答を行い、約4時間にわたり活発な議論がなされた。コロナ禍の影響によりリモート会議となったが、幅広い分野にわたる有意義な議論ならびに親密な交流の機会となった。成果報告会では、参加者の研究内容の一例を紹介する。※本研究会は令和元年度静岡大学電子工学研究所機能強化共同研究プロジェクト(「生体応用を目指した高機能セラミックス材料のナノ構造解析に関する研究(代表者:木口賢紀)」)と共同で開催された。

多孔性チタン膜を用いた新規細胞培養法の開発

Development of the novel method for the cultivation of attachment cells by using microperforated titanium membrane

東北大学大学院歯学研究科, 向阪 幸彦, 丸山 顕太郎, 石幡 浩志, 根本 英二,
佐々木 啓一, 山田 聡
株式会社長峰製作所, 井上 拓, 千葉 茂樹
東京工業大学 未来産業技術研究所, 初澤 毅

1. 研究目的

本研究では我々が開発したチタンメンブレン上にて細胞が生着・増殖する知見に着目し、多孔性チタンメンブレン上にて培養した細胞を他の培地に遊走・定着（以下、アウトグロース）させることで、従来とは異なり細胞の培地からの剥離を伴わない低刺激・低侵襲的な培養法の開発を目指した。また材料の表面性状そのものが細胞の接着性や増殖及び分化に影響を及ぼす可能性も検討し、チタンメンブレンに播種した細胞の分化誘導能についても解析を行った。

2. 研究成果

2. 1 チタンメンブレンの製作

厚さ10 μm の純チタン膜に剣山型パンチを用いて大きさ25 \times 25 μm^2 で間隔50 μm の貫通孔が形成された多孔性の新規チタン製メンブレンを開発した（図1）。

2. 2 チタンメンブレンから積層した別のチタンメンブレンへのアウトグロース

マウス間葉系幹細胞株（C3H10T1/2）あるいは初代ヒト歯根膜細胞をチタンメンブレンの表面上に播種した後、その上下に新たに別のチタンメンブレン2枚で挟むようにして計5枚を重ねた状態で培養を開始した。10日間の培養後に免疫染色法を用いてメンブレンを解析したところ、それぞれのメンブレン上下面に貫通孔群を起点とした細胞の生着および増殖を確認した（図2）。

2. 3 チタンメンブレン上における前骨芽細胞の骨形成能評価

メンブレンの表面あるいは裏面に播種したマウス骨芽細胞様細胞株(MC3T3-E1)を硬組織形成培地にて培養し、培養後の硬組織誘導能を解析した。貫通孔周囲にバリがない表面では、細胞が貫通孔内に偏在し、石灰化結節も同様に貫通孔内での優先的に誘導された。一方で貫通孔周囲にバリがある裏面では、細胞分布に偏在は認めず、石灰化結節も広い範囲での形成を認めた（図3）。

3. 参考文献

- 1) J. Zhang, et. al., Materials (Basel) 13(22), 5288(2020)
- 2) H. Hasegawa, et. al., Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 56(7), 642-643(2018)

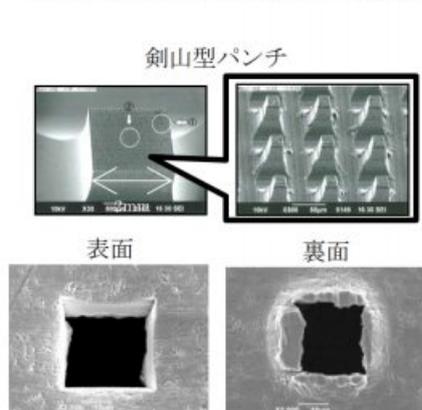


図1. チタンメンブレン制作

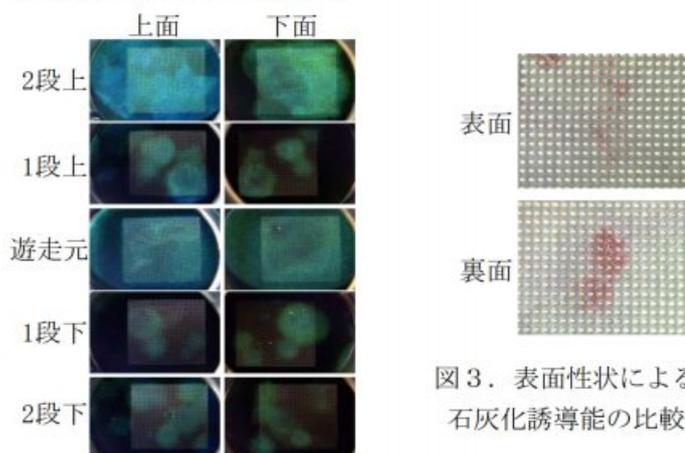


図2. 重ねたチタンメンブレンへの遊走

図3. 表面性状による石灰化誘導能の比較

新規Ti-Ni-Hf高成形性形状記憶合金のコンビナトリアル探索

Combinatorial Searching for New Ti-Ni-Hf High Formable Shape Memory Alloys

名古屋大学大学院 井上 慎, 岡 智絵美, 秦 誠一, 櫻井 淳平
東京工業大学 細田 秀樹

1. 研究目的

Ti-Ni形状記憶合金に適切な第三元素を添加すると、粘性流動特性を利用した成形加工が可能なTi-Ni系高成形性形状記憶合金(High Formable Shape Memory Alloy:HFSMA)となる⁽¹⁾。本合金を用いることで、複雑な三次元構造のマイクロデバイスの作製が可能となる。本研究では、医療用マイクロアクチュエータデバイスへの応用を目指し、高温変態が可能な新規Ti-Ni-Hf HFSMAの探索を行った。効率的な探索を行うため、コンビナトリアル手法を用いた。

2. 研究成果

2. 1 Ti-Ni-Hf形状記憶合金の金属ガラス化

初めにTi-Ni-Hfの形状記憶合金の組成(45~55 at.%Ni)近傍で、合成スパッタ法により非晶質合金薄膜サンプルからなるライブラリを作製した(図1)。結晶化過程の電気抵抗測定を行い、ガラス転移の電気抵抗変化を検知し、金属ガラス化の有無の確認を行った。図2に測定したガラス転移温度と合金組成の関係を示す。Ni濃度が50 at.%以上、Hf濃度が10 at.%以上の組成で、ガラス転移を示した。その結果、非晶質時ガラス転移を示す新規Ti-Ni-Hf高成形性形状記憶合金に探索に成功した。

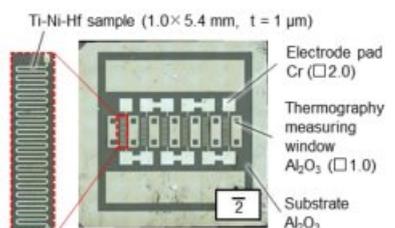


図1 Evaluation substrate for measuring the electrical resistance

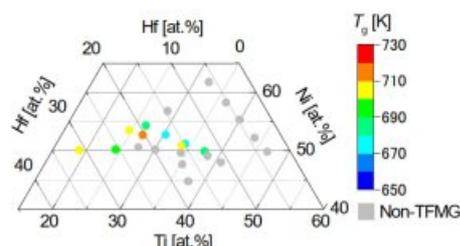


図2 T_g by measuring the electrical resistance

2. 2 Ti-Ni-Hf形状記憶合金の変態温度の熱処理温度依存性評価

探索した高成形性形状記憶合金の組成範囲(Hf:10~25 at.%)で、マルテンサイト変態温度の熱処理温度依存性を評価するため、温度傾斜加熱炉を用いて熱処理温度を連続的に変化させたTi-Ni-Hf HFSMAサンプルからなるライブラリを作製した(図3)。サーモグラフィを用いて、熱サイクル中のサンプルの放射率変化から、マルテンサイト変態温度を測定した。図4に逆変態開始温度 A_s の熱処理温度、Hf濃度依存性を示す。Hf濃度が15 at.%以上、熱処理温度が873 K程度で A_s は目標の397 Kを超えた。

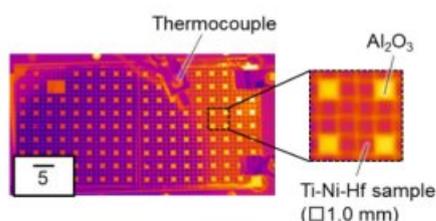


図3 Ti-Ni-Hf Library for measuring transformation temperature

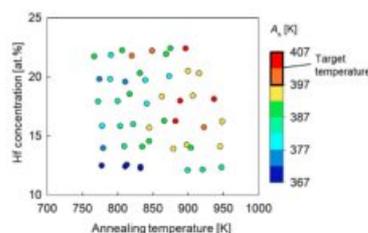


図4 Reverse transformation start temperature of Ti-Ni-Hf HFSMA annealed at various temperature

3. 参考文献

1) J. Sakurai, S. Hata, *Mater.Schi.Eng.A* 541, 2012, 8-13

合金の機械特性評価に向けたマイクロ構造体の検討

A Study on Micro Structures for the Evaluation of the Mechanical Properties of Alloys

立命館大学大学院 理工学研究科¹ / 立命館大学 理工学部機械工学科²

澤田 宗興¹, 端山 航平¹, 旭 雄大², 渡邊 武蔵², 山根 大輔^{1,2}

東京工業大学 科学技術創成研究院 フロンティア材料研究所,

Yiming Jiang, Tso Fu Mark Chang, 曾根 正人

1. 研究目的

合金めっきで作製したマイクロ/ナノメートル寸法の微小構造体について、バルク材料と比較して異なる機械特性が報告されている[1]。本研究では、ウェアラブルセンサ応用に向けて、ポリマー繊維被膜用めっき合金材料の微小領域における機械特性の解明を目指す。本研究の進展により、合金薄膜を用いたポリマー繊維センサの最適化・高機能化が期待できる。本公募研究期間内の研究目的は、機械特性評価に向けたマイクロ構造体の設計および試作プロセスの開発である。

2. 研究成果

2. 1 マイクロ構造体の設計

マイクロ/ナノメートル寸法の微小構造体の機械特性は、MEMS (microelectromechanical systems) 技術で実現可能なマイクロセンサやマイクロアクチュエータなどの開発[2]に有用である。MEMSデバイスの設計や信頼性評価では、バルク材料の機械特性に加えて、マイクロ/ナノ領域の機械特性も考慮する。そこで本研究では、微小可動構造の設計に必要なヤング率を評価するためのマイクロ構造体の実現を目指す。評価手法には、微小片持ち梁を用いたヤング率評価手法[3]を利用する。今回、ポリマー繊維に被膜するめっき厚(数 μm)を考慮して、片持ち梁形状のマイクロ構造体の評価サンプルを設計した。片持ち梁の幅はその厚さよりも十分に大きく設計することで、特性評価に必要な解析モデル[3]を適用可能とした。片持ち梁の長さは0.1 mm ~ 1 mmとして、静電駆動用の電極を片持ち梁の下に空気層を介して配置した。また、評価装置の性能から、共振周波数の上限と片持ち梁先端変位の下限を決定した。さらに、解析式を用いた解析結果と有限要素法シミュレータの計算結果を比較検討して、設計の妥当性を確認した。

2. 2 マイクロ構造体の設計および試作プロセスの開発

今回、電解めっきを用いたNi系合金片持ち梁の作製に向け、片持ち梁とその対向電極、および、電解めっき用の電極のフォトマスクを製造し、フォトリソグラフィと薄膜堆積を用いて、めっき用モールド試作プロセスの開発を行った。試作プロセスでは、犠牲層(可動構造を形成するためにプロセス最終工程で除去する層)をドライプロセスで除去することで、片持ち梁と基板の固着を防ぐことができる。現在までに、所望のめっき用モールドを形成できた(図1)。以上より、提案プロセスの実現見通しを得た。

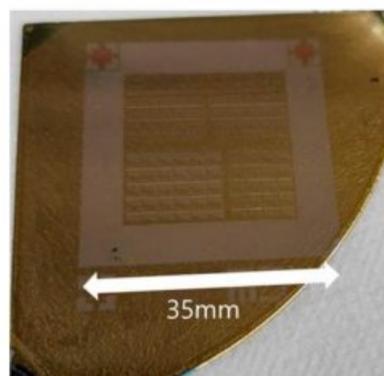


図1 めっき用モールドの試作結果

3. 参考文献

- 1) Y. Jiang et al., *Electrochem* 2, 1-9 (2021)
- 2) D. Yamane et al., *Sensors and Materials*, 31, 2883-2894 (2019)
- 3) C.-W. Baek et al., *Sensors and Actuators A* 117, 17-27 (2005)

脱細胞化心膜の3次元化と石灰化による骨親和性人工靭帯の構築

Preparation of tissue engineered ligament having bone binding affinity by 3D reconstruction and mineralization of decellularized pericardium

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 鈴木美加, 木村剛, 橋本良秀, 岸田晶夫

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所, 高橋宏信, 清水達也

岡山大学大学院 生体材料学分野, 岡田正弘

芝浦工業大学 生命科学科, 中村奈緒子

1. 研究目的

運動器機能維持による健康寿命の延伸は現代社会における大きな課題である。硬組織と軟組織を繋ぐ境界組織である腱・靭帯の治療では、保存療法や外科治療(自家移植、人工腱・靭帯移植)が行われており、外科治療では自家移植が最も広く用いられている。しかし自家移植では組織採取の影響によりドナー筋の活動低下が長期に残ることが報告されており、一方の人工腱・靭帯を用いた治療では一定の効果はあるが再断裂が起りやすいという課題が残る。腱・靭帯に対する再生医療が期待されており、そのひとつとして脱細胞化腱・靭帯が代替組織として検討されている。良好な機械的特性を示すものの、高密度の繊維組織から構成されているため、表面の再細胞化は比較的容易ではあるが組織の内部への再細胞化は困難である。この問題解決のため、本研究では、膜状の脱細胞化ブタ心膜表面を再細胞化し、立体成型することで細胞を均一に有する靭帯様組織の作製および、この靭帯様組織の骨親和性の付与を目指し、リン酸カルシウム形成法の一つである交互浸漬法を用いて、ブタ脱細胞化心膜の石灰化を検討した。

2. 研究成果

2. 1 脱細胞化心膜の調製と再細胞化

ブタ心膜を高静水圧(HHP)法とデオキシコール酸ナトリウム(SDC)法を用いて脱細胞化し、脱細胞化ブタ心膜を調製した。得られた脱細胞化心膜上に、NIH3T3、C2C12、hMSCを播種し、4日間の培養における細胞の形態および増殖性を検討した。形態はカルセイン染色後に蛍光観察し、細胞の増殖性は細胞数計測キット(WST-8)を用いて細胞数を計測した。細胞播種結果から、いずれの細胞も再細胞化が可能である事を見出した。また、いずれの細胞も脱細胞化心膜表面の繊維に沿った高い配向度で接着し、配向性を維持しながら増殖することが明らかとなった。

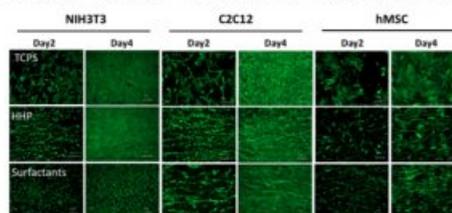


Fig. 1 Calcein-AMによる細胞形態の観察。

2. 2 脱細胞化心膜の石灰化

交互浸漬法では、塩化カルシウム溶液(Ca 溶液:200mM in Tris/HCl(pH7.4))とリン酸水素二ナトリウム溶液(P 溶液:120mM)を調製し、Ca 溶液→洗浄液→P 溶液→洗浄液を1サイクル、各浸漬時間を10秒に設定し、5-30サイクル行った。析出したリン酸カルシウム形成について、フーリエ変換赤外分光光度計(FT-IR)およびX線回折装置(XRD)で結晶構造の評価を行い、走査型電子顕微鏡(SEM)、を用いて形態を観察した。析出物は生体内の硬組織に多く含まれるハイドロキシアパタイト(HAp)を含有することが分かった。走査型電子顕微鏡(SEM)、透過型電子顕微鏡(TEM)を用いた観察やKossa染色を行った結果では、脱細胞化方法により組織内部への石灰化の深度に違いがあることが明らかとなった。

これらのことから、交互浸漬により脱細胞化心膜を簡便に石灰化させることができ、石灰化層にHApが含有されていることから、脱細胞化心膜を加工して調整された靭帯様組織への骨親和性の付与が可能であると考えられた。

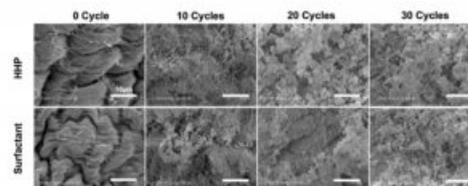


Fig.2 脱細胞化心膜上へのリン酸カルシウムの析出。

窒素固溶を利用した磁気シールド金属材料の 磁性アタッチメントへの応用

Application of the γ phase stabilized by nitrogen as a magnetic shielding material for magnetic attachments

東北大学大学院歯学研究科, 高田雄京, 高橋正敏, 坂詰花子
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 陳 鵬, 蘆田茉希, 塙 隆夫

1. 研究目的

磁性アタッチメントは、磁石の吸着力を利用した維持装置として利用されており、2021年9月に健康保険に収載されている。保険収載された主流の閉磁路型は、磁性/非磁性材料を組み合わせた磁気回路を有し、現行ではニッケルを含む非磁性のオーステナイト系ステンレス鋼（SUS 316Lなど）が磁気回路の磁気遮蔽材として用いられている。磁性アタッチメントの国際標準規格ISO 13017では、0.1%以上のニッケルを含有する場合には有害元素としての申告が義務付けられている。磁性アタッチメント全体に含まれるニッケル量はわずか0.2~0.3%程度であるが、ニッケルを全く含まない磁性アタッチメントの開発が切望されている。本研究では、フェライト系の磁性ステンレス鋼棒（SUS XM27）の周囲から窒素を固溶させ、ニッケルを全く含まない非磁性の γ 相をその外周に形成し、磁性/非磁性の積層構造の実現と磁気回路への応用を目的とした。特に、 γ 相の外周に脱窒素層（ α 相）を形成し、溶接の貼り代を持つ磁性/非磁性/磁性の3層構造の実現を試み、溶接部の改善を検討した。

2. 研究成果

2. 1 α 相と γ 相の積層化

SUS XM27 (Fe-26Cr-1Mo) の丸棒 ($\phi 2.02 \sim 4.22\text{mm}$) をそれぞれ1atmの窒素雰囲気中で1150°Cに加熱すると、1~3時間の範囲において外周から内部に向かって約100 $\mu\text{m/hr}$ の速度で γ 相の厚さが増加した。その後、同温度で真空 ($5 \times 10^{-2}\text{Pa}$ 以下) にすると、外周から約10 $\mu\text{m/min}$ の速度で脱窒素が進行し、 α 相に戻ることがわかった。(図1) この操作を行うことで、外周から内部に向かって α 相+ γ 相+ α 相の3層構造が可能となり、最外周の α 相を貼り代としてレーザー溶接が容易な磁気構造体を製作可能になった。

2. 2 γ 相の機械的性質と耐食性

窒素固溶で得られる γ 相は、非磁性を示すだけでなく、十分な引張強さ (918 \pm 15 MPa) と伸び (17~18%) を持ち、0.9%NaCl水溶液中では不動態化保持電流密度がSUS XM27よりも減少し、1V (vs. NHE) を上回る破壊電位を示した。 γ 相の機械的性質及び耐食性は、歯科材料として十分であり、SUS 316Lに代わるニッケルを含まない磁気遮蔽材料として磁気回路に利用可能であることが示唆された。

2. 3 磁性アタッチメントの吸着力

$\phi 3.5\text{mm}$ の現行品と試作した磁性アタッチメントの吸着力はいずれも500gfの吸着力を示し、有意差は見られなかった。すなわち、非磁性の γ 相が磁気回路の磁気シールド材として有効に機能していることが明らかになった。

3. 参考文献

- 1) ISO 13017: 2012(E), Dentistry—Magnetic Attachments.
- 2) ISO 13017 (ed.2): 2020(E), Dentistry—Magnetic Attachments.

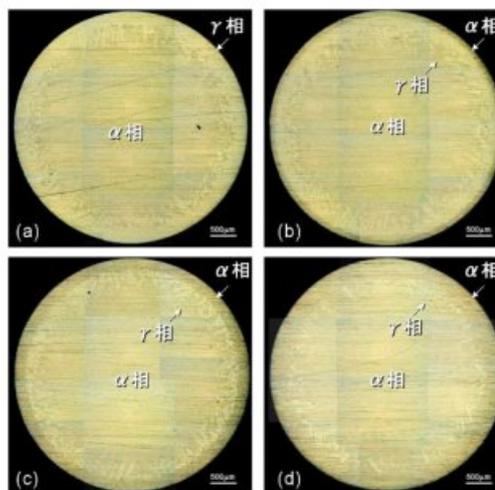


図1 N固溶相の多層化構造

窒素固溶による常磁性材料と強磁性材料の共存における腐食挙動

Corrosion behavior of the paramagnetic γ phase stabilized by nitrogen remaining in existence with matrix of α phase for magnetic attachments

東北大学大学院歯学研究科, 高田雄京, 高橋正敏, 坂詰花子
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 陳 鵬, 蘆田茉莉, 塙 隆夫

1. 研究目的

フェライト系ステンレス鋼に窒素を固溶させてオーステナイト相を安定化させた常磁性を示す γ 相を磁気遮蔽に用いたニッケルを含まない磁気回路を歯科用磁性アタッチメントに応用することを試みてきた。その結果、高温で窒素固溶処理を施すことでフェライト系ステンレス鋼棒 (SUS XM27) の周囲から窒素を固溶させ、ニッケルを全く含まない γ 相をその外周に形成し、磁性/非磁性の積層構造を実現することに成功した。そこで、口腔内での実用性を検討するため、窒素固溶による常磁性体の γ 相と強磁性体の α 相の共存による腐食挙動を調べることを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 試料の製作 (α 相と γ 相の積層化)

SUS XM27 (Fe-26Cr-1Mo) の丸棒 ($\phi 2.02 \sim 4.22\text{mm}$) をそれぞれ1atmの窒素雰囲気中で1150°Cに加熱すると、1~3時間の範囲において外周から内部に向かって約100 $\mu\text{m/hr}$ の速度で γ 相の厚さが増加した。その後、同温度で真空 ($5 \times 10^{-2}\text{Pa}$ 以下) にすると、外周から約10 $\mu\text{m/min}$ の速度で脱窒素が進行し、 α 相に戻ることがわかった。この操作を行うことで、外周から内部に向かって α 相+ γ 相+ α 相の3層構造を製作し試料とした。

2. 2 冷却による耐食性の変化

37°Cの0.9%NaCl水溶液中におけるアノード分極曲線を測定した。 γ 相のみの不動態化保持電流密度はSUS XM27 (α 相) よりも減少し、1V (vs. NHE) を上回る破壊電位を示した。窒素を固溶した γ 相の耐食性が α 相よりも若干向上することがわかった。しかし、 γ 相と α 相が共存した場合は、固溶を停止する冷却速度が遅いほど破壊電位が低下し、耐食性の劣化が現れた。(図1) 窒素ガス流量を増加して冷却速度を増すと (10~120/min) 破壊電位が上昇し、歯科用Co-Cr合金と同等の破壊電位まで改善できたが、 α 相や γ 相単独の電位まで回復しなかった。水冷による冷却も試みたが、破壊電位向上への寄与は少なかった。

2. 3 レーザーによる耐食性の改善

アノード分極後の試料表面の α 相と γ 相の境界部 ($\alpha + \gamma$) に腐食痕が観察されたため、 α 相と γ 相の境界を含む α 相の表面をレーザー光を用いて一層融解を行い (図2)、上述と同様の条件でアノード分極曲線を測定した。レーザー光の条件による影響が大きかったが、一部の条件では α 相や γ 相単独と同等以上の破壊電位を示し、耐食性の回復に大きく寄与することがわかった。

3. 参考文献

- 1) ISO 13017: 2012(E), Dentistry—Magnetic Attachments.
- 2) ISO 13017 (ed.2): 2020(E), Dentistry—Magnetic Attachments.

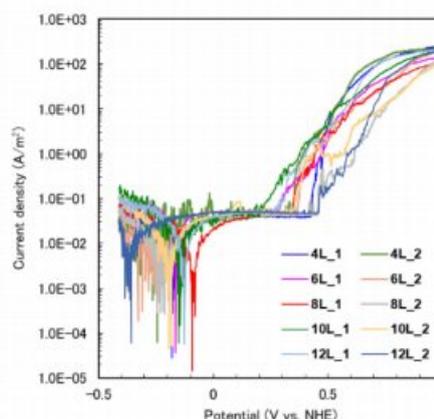


図1 冷却用窒素ガスの流量と破壊電の変化 (0.9%NaCl, 37°C)

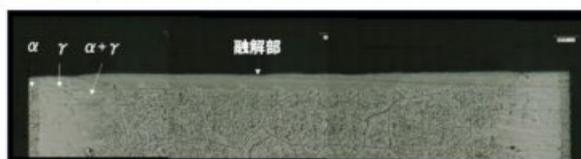


図2 レーザー光による融解部 (NEOMAXエンジニアリング提供)

試作Ti-20%Ag合金鑄造体の表面解析

Surface analysis of experimental cast Ti-20%Ag alloys

東北大学 大学院歯学研究科, 高橋正敏, 高田雄京, 坂詰花子
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 陳 鵬, 蘆田茉希, 塙 隆夫

1. 研究目的

我々の開発した歯科用Ti-20%Ag合金は、材料表面へのバイオフィーム付着を抑制する性質を持つ(図1)¹⁾。Ti-20%Ag合金の耐食性は良好でAgイオンをほとんど溶出せず²⁾、殺菌試験では殺菌性を示さない¹⁾。したがって、バイオフィーム付着抑制はAgイオンによる殺菌とは異なる機能と考えている。表面への付着物(細菌および菌体外多糖)が水中で容易に取り除けることから、酸化チタンの超親水性化現象、もしくは、表面の電位が関与していると考えているが、メカニズムは未だ不明である。そこで、本研究ではTi-20%Ag合金を試作して合金相と金属組織を調べるとともに、不動態皮膜の構造解析を試みた。また、自然電極電位の測定を行った。

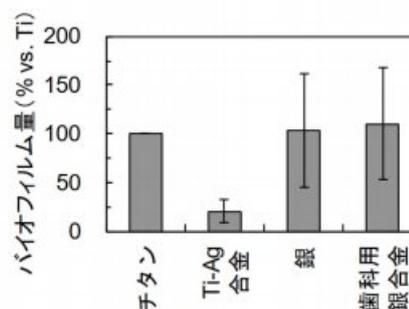


図1 表面のバイオフィーム量

2. 研究成果

2. 1 実験方法

Ti-20%Ag合金インゴットを歯科鑄造して板状試料を作製した。鑄造体の各面を250 μ m削除して表面硬化層を除去した後、X線回折装置(XRD)を用いて合金相を調べた。鏡面研磨後にエッチングした試料の金属組織を光学顕微鏡で観察した。また、研磨後に蒸留水→アセトン→エタノール→蒸留水の順に超音波洗浄し、37 $^{\circ}$ Cの蒸留水に1日間浸漬した試料を用意し、X線光電子分光装置(XPS)を用いてその試料の表面分析を行った。さらに、TS液体培地に試料を浸漬し、自然電極電位を測定した。

2. 2 実験結果

XRDの結果、Ti-20%Ag合金の合金相は α チタン単相であった。一方、金属組織を観察したところ、ごく少量の金属間化合物(Ti_2Ag)の析出を認めた。これらの結果から、Ti-20%Ag合金の α 相はマッシュ変態によりAgの過飽和状態であることが分かった。XPSによる表面分析の結果(図2)、不動態皮膜の TiO_2 はほとんどがルチル型であった。そして、不動態皮膜の中にAgはほとんど含まれていなかった。そのため、Agは不動態皮膜の直下に濃縮される形で存在していると思われる。自然電極電位を測定した結果(図3)、浸漬直後からTi-Ag合金の電位はチタンより100mV以上高かった。浸漬初期の電位差が大きかった。したがって、不動態皮膜直下のAgの濃縮が表面の電位を上げ、細菌が付着しづらい状況を作り出している可能性が示唆された。

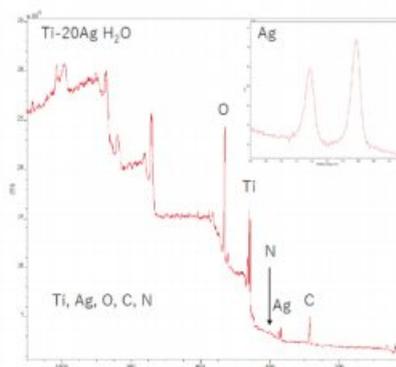


図2 Ti-20%Ag合金の表面分析

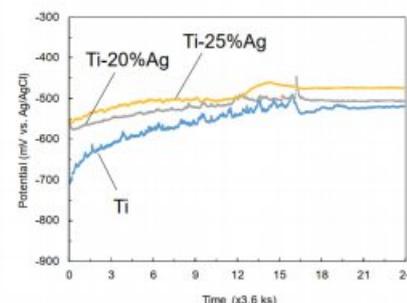


図3 TS培地における自然電極電位

3. 参考文献

- 1) Nakajo K., Takahashi M., et al. Dent Mater J 33(3), 389-393, 2014.
- 2) Takahashi M., Kikuchi M., et al. Met Mater Int 17(1), 175-179, 2011.

板状Ti-Ni形状記憶合金素子の座屈挙動に及ぼす変形速度の影響

Effect of deformation rate on the buckling behavior of tape-shaped Ti-Ni shape memory alloy element

北九州市立大学 谷片 暁, 松岡 尚征, 長 弘基, 佐々木 卓実
東京工業大学 細田 秀樹

1. 研究目的

我々研究グループは、板状Ti-Ni形状記憶合金素子が座屈変形後に示す負の剛性を用いたパッシブ除振装置およびフォースリミットスイッチの開発研究を行っている。これまでの報告にて、本要素を除振装置などに応用する場合に考慮すべき、変形速度の変化が板状SMA素子の座屈後特性に及ぼす影響について調査した結果を報告した。結果を要約すると、図1に示すように、変形速度が十分に低い準静的座屈(0.56%/s)と比較し、変形速度が速い場合(67%/s)は座屈後の負剛性の傾きには明確な差が生じないものの、座屈開始時の変位量が増加する傾向にあることを明らかにし、またこの傾向の原因が、変形速度の変動(慣性力と衝撃荷重による振動)の増加が原因であることを明らかにした。しかし、変形速度の変動が生じた場合に座屈開始変位が増加するメカニズムは不明であった。そこで本研究では、変形速度の変動が生じた場合の板状Ti-Ni形状記憶合金素子の変形形状を高速度カメラで撮影し、その座屈形状を比較することで、座屈開始変位の変化のメカニズムを調べることを目的とした。

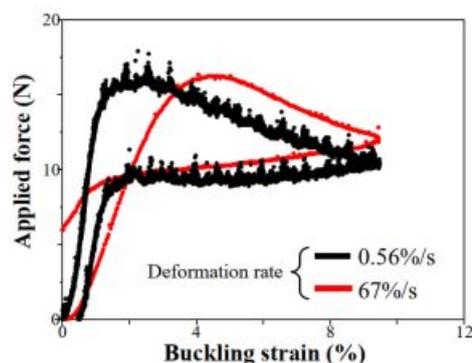


図1 板状Ti-Ni SMA素子の座屈変形中の付与力と変位の関係

2. 研究成果

高速度カメラ(2000fps)にて、変形速度がほぼ一定の場合と、慣性力と衝撃荷重により変形速度に変動が生じた場合の形状記憶合金素子の、座屈直前から座屈直後の形状を比較した。その結果、変形速度がほぼ一定の場合の座屈変形の形状は、図2(a)に示すような両端固定支持の座屈形状であった。一方、変形速度に変動が生じた場合の座屈形状は、図2(b)に示す一端固定・他端回転支持に近い形状であることがわかった。また、座屈直前は(b)の形状であるものの、変形が進むに従って徐々に(a)の形状に遷移していくことがわかった。オイラーの座屈理論より、(a)形状の座屈荷重は(b)の形状と比較し高くなるということがわかっている。そのため、変形速度に変動が生じた場合の座屈開始変位が増加する原因は、座屈荷重の低い形状から徐々に高い形状に遷移することが原因であると考えられる。

また、座屈時の形状が変化する原因は、衝撃荷重により掴み部に近い部分がマルテンサイト変態を起こし、当該箇所のヤング率が低下、その結果両端固定支持であるにもかかわらず、瞬間的に一端固定・他端回転支持の形状が安定形状になることが原因と考えられる。しかしながら、振動の収束にともない安定形状が通常の両端固定支持の座屈形状に遷移するため、完全に座屈した後の座屈挙動は変形速度によらずほぼ一定になるものと考えられる。

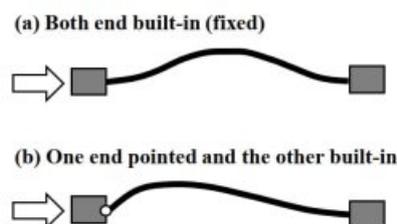


図2 板状SMA素子の座屈形状

3. 参考文献

- 1) 戸伏 壽昭, 山田 真也, 蜂須賀 孝, 田中 喜久昭, 日本機械学会論文集(A編), 64巻621号pp.158-164.
- 2) T. Sasaki, Y. Kimura, Vibration Engineering for a Sustainable Future, 2021, 2, pp. 115-120.

第一原理計算によるTi-X (Pd,Pt,Au) 合金の B19マルテンサイト相の単結晶弾性率解析

Single crystal elastic modulus analysis of B19 martensitic phase
in Ti-X(Pd,Pt,Au) alloy by first principle calculation

神戸大学 工学研究科, 寺本武司, 田中克志
東京工業大学 未来産業技術研究所, 田原正樹, 細田秀樹

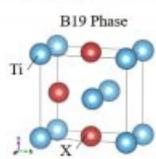
1. 研究目的

TiNi形状記憶合金は良好な形状記憶特性から生体用デバイスに用いられるほぼ唯一の実用合金であるが、50at.%程度のNiを含むためNiアレルギーの発現が懸念される。Niの代替として生体適合性の高いPd,Au,Pt等を用いる合金系が考案されている。形状記憶合金はマルテンサイト相の形成・消失・変形により駆動するためマルテンサイト相の弾性特性を理解することは重要であるが、単結晶試料の作製難度の高さからマルテンサイト相の弾性特性についての調査は行われていない。本研究では第一原理計算を用いてTi-X(Pd,Au,Pt)合金の弾性定数を算出し、マルテンサイト相の弾性特性を調査した。

2. 研究成果

2. 1 Ti-X合金のB19マルテンサイト相の構造決定

弾性定数を計算するためにTiPd,TiAu,TiPt合金のマルテンサイト相の0Kにおける安定構造を決定した。これらの合金のマルテンサイト相はB19構造(Fig.1)を有する。密度汎関数法による平面波・擬ポテンシャル基底を用いた第一原理計算をVASP(Vienna Ab-initio Simulation Package)により実施した。カットオフエネルギーは700eV,Kメッシュは14×9×9とし、体積-エネルギー曲線から最安定構造を決定した。Fig.1に決定した構造を示す。



	Lattice parameter			Atom position	
	a	b	c	Ti	Pd
TiPd	2.797	4.894	4.581	(0,0.596,0.5)	(0.5,0.111,0.5)
TiAu	2.998	4.874	4.559	(0,0.621,0.5)	(0.5,0.125,0.5)
TiPt	2.810	4.830	4.550	(0,0.606,0.5)	(0.5,0.115,0.5)

Fig.1 B19 structure of Ti-X alloy

2. 2 Ti-X合金のB19マルテンサイト相の単結晶弾性率

上記において決定したTi-Xの構造において結晶格子に6種類のモードの微小変形を加えた際のひずみ-応力関係から単結晶弾性率を決定した(Table 1)。単結晶弾性率からVoigt近似とReuss近似の平均値から体積弾性率Bとせん断弾性率Gを計算し、Pugh指標(G/B)を算出した(Fig.2a)。

Pugh指標が0.5以下である時に材料は延性的であるとされており、同一結晶系においてはより値が小さいほど高い延性を示す。Pugh指標はいずれの系においても0.5以下であり、いずれの系のマルテンサイト相も延性的でありTiPdが最も大きな延性を示すと考えられる。

単結晶弾性率から得たヤング率の方位依存性と(100),(010),(001)面における異方性因子をFig.2bに示す。等方性材料の場合、異方性因子は1を示す。弾性異方性が大きいとされるCuAlNi形状記憶合金[1]と比較するとTi-X合金の異方性因子は1に近く弾性異方性が小さい。弾性異方性が大きい場合には多結晶化した際に粒界割れに起因する材料脆化が発生するが、Ti-X合金では多結晶材料においても延性的であることが示唆される。

3. 参考文献

[1] P. Sedlak, H. Seiner, M. Landa, V. Novak, P. Sittner, L.I. Manosa, Acta Mater. 53, 3643-3661 (2005)

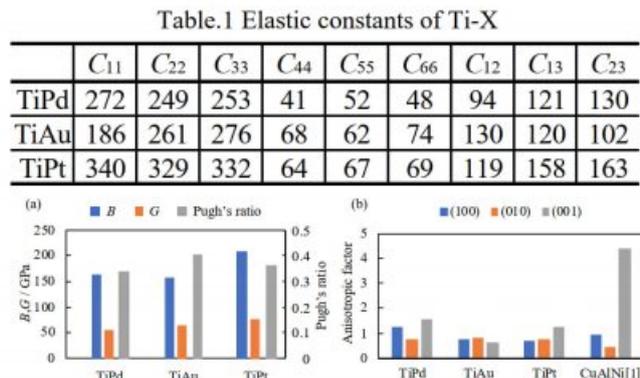


Fig.2 (a) B, G and Pugh's index (b) Anisotropic factor

生体適合性の高い厚膜磁石のMEMS応用

Application of MEMS devices using biocompatible thick film permanent magnets

長崎大学, 中野正基, 宮原悠, 鶴岡晃典
東京工業大学, 進士忠彦

1. 研究目的

高齢化社会がますます進む状況において, 健康管理, 治療を目的とした, 体内植え込み用の低侵襲なMEMSセンサ, アクチュエータの進展ならびに導入が期待されている¹⁾²⁾。産業用としての磁界を用いたセンサやアクチュエータは, 様々な分野で数多く使用され, 一般的に, 高性能なNd-Fe-B系磁石が用いられている。しかし, 希土類系磁石は, 耐食性が低く, コーティングが必要で生体内での使用に不安が残る。それに対し, 白金系磁石は, 角形性の優れた等方性材料として大きな $(BH)_{max}$ を示すと共に, 優れた生体安全性を持つため, その利用に期待が持たれる。

本研究では, Pt薄膜をSi基板に成膜した際に, 基板界面での金属間化合物の形成が乏しく, 密着力が弱いため剥離しやすい現象に着目³⁾し, Fe-Pt合金ターゲットに紫外線パルスレーザを照射するPLD (Pulsed Laser Deposition) 法を用いて, Si基板上への堆積と剥離によりFe-Pt系薄帯の作製を検討した。将来的には, 成膜手法で実現可能な微細構造制御 (例えば, 積層ナノコンポジット磁石) を薄帯へ応用し, 新規なバルク磁石材料の開発を目的としている。

2. 研究成果

2. 1 剥離現象

Fig. 1は, 成膜直後にSi基板から剥離した21 μm 厚のFe-Pt系磁石薄帯の写真である。Fig. 2は, 組成: Fe/(Fe+Pt) を45~65 %で変化させ作製したFe-Pt系磁石がSi基板上により剥離する現象を3つのケースで示している。●は剥離しない試料, ○はFe-Pt系薄帯の剥離した表面にSi元素が付着することなく剥離できた試料 (Fig. 1), △は剥離したもののSi基板内部より壊れ, 剥離面にSi元素が付着した試料となる。剥離試料(○, △)は, 膜厚が7 μm 以上の厚みを持つことより, 膜厚増加に伴い内部応力が密着力より増加し, 剥離したと考察できる。一方, Fe含有量が多くなると△となる試料が観察される。この原因として, Pt含有量が少なくなるに従い, 密着力を向上させる化合物の形成 (例えば, Feシリサイド) が考えられるものの, 今後更に検討を進める予定である。

2. 2 磁気特性

剥離したFe-Pt系磁石薄帯(Fig. 2: 試料○)を600°C, 保持時間30分で熱処理した結果, 規則-不規則変態が生じ, 最大で約70 kJ/m^3 の $(BH)_{max}$ を示すことを確認した。

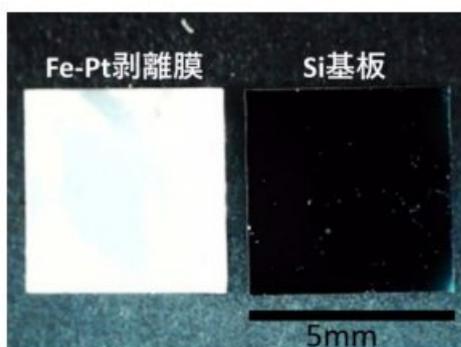


Fig. 1 Si基板から剥離したFe-Pt系磁石薄帯

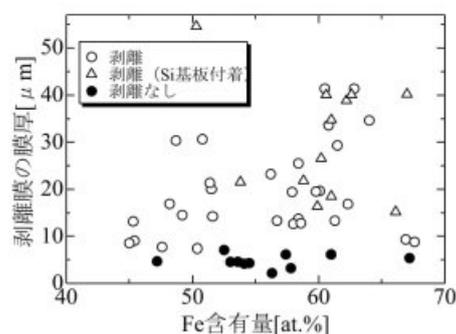


Fig. 2 剥離に及ぼすFe含有量と膜厚の影響

3. 参考文献

- 1) A. Yamazaki, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **e1741**, 272(2004).
- 2) H. Aoyama, and Y. Honkura, *J. Magn. Soc. Jpn.* **20**, 237 (1996).
- 3) 中野正基, 日本磁気歯科学会誌, **29**, 1(2020).

噴霧熱分解法によるガン治療用クエン酸内包 多孔質マグネタイト微粒子の合成

Citric acid-contained porous magnetite particles synthesized by spray pyrolysis

ファインセラミックスセンター 材料技術研究所, 橋本雅美
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 川下将一

1. 研究目的

抗癌剤治療において、磁性微粒子(マグヘマイトやマグネタイト等)は、ドラッグデリバリーシステムの薬剤担持機能性磁性微粒子として研究が進められている。癌治療に使用される薬物としては種々報告があるが、安価なクエン酸にも癌細胞の増殖を抑制する効果があることが報告されている¹⁾。また機能性磁性微粒子には、外部磁場の設定条件によっては温熱効果も期待される。従来は磁性微粒子の表層のみに薬剤が担持されているが、粒子内部にも薬剤を担持できれば、その薬剤担持量は格段に大きくなる。これまでに我々は、噴霧熱分解法を利用することによって多孔質のマグネタイト微粒子の作製に成功している²⁾。

そこで本研究では、噴霧熱分解法を用いて、出発原料にクエン酸と硝酸鉄を使用することによって、多孔質の磁性微粒子内に癌細胞死滅効果を有するクエン酸が内包されたマグネタイト磁性微粒子を合成することを試み、また温熱特性の評価を行うことを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 クエン酸内包多孔質マグネタイト粒子

0.1または0.15 mol/lクエン酸を0.1 mol/l硝酸鉄に加えて作製した原料溶液(CA/Fe=1または1.5)を用いて、噴霧熱分解合成を行った(加熱炉の温度150~400°C)。その後、得られた中間体を低酸素分圧下($P_{O_2}=10^{-24}$ atm)で、キルン炉を用いて熱処理(300°C, 10 h)を行った。熱処理後の微粒子の粉末X線回折の結果から、微粒子はマグネタイトからなり、さらにフーリエ変換赤外分光分析の結果(図1)において、1400 cm^{-1} にクエン酸中のCOOH基由来の非対称伸縮C=O振動が確認できたことから、マグネタイト微粒子中にはクエン酸が含まれていることがわかった。また、図2の透過型電子顕微鏡観察の結果から、微粒子はサブミクロンサイズであり、特にCA/Fe=1.5の場合は多孔質構造を取ることがわかった。多孔質構造に内包されたクエン酸の徐放を期待できる材料であると考えられる。

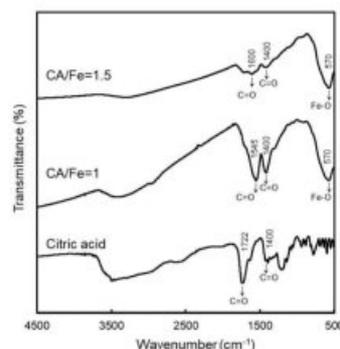


図1 磁性微粒子およびクエン酸のフーリエ変換赤外分光分析結果

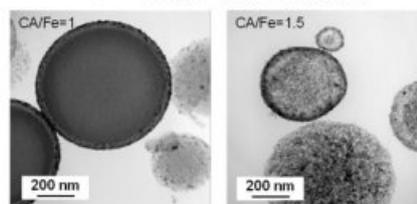


図2 磁性微粒子の透過型電子顕微鏡写真

2. 2 磁性微粒子の磁気および発熱特性

CA/Fe=1および1.5の場合に得られた微粒子の飽和磁化および保持力は、それぞれ19.1, 51.5 $A \cdot m^2 kg^{-1}$ および5.57, 0.24 $kA m^{-1}$ であった。また、両微粒子を寒天ファントム中に分散させ、交流磁場(100 kHz, 125 Oe)下での温度変化からその発熱特性を調べた結果、CA/Fe=1の場合は29.5°C、CA/Fe=1.5の場合は38.0°Cまで寒天ファントムの温度が上昇した。癌細胞死滅には43°C程度まで温度上昇が必要なため、今後は出発溶液の原料や濃度を変化させることによって微小球の発熱特性の向上を目指す必要がある。

3. 参考文献

- 1) J-G Ren, P. Seth, H. Ye et. al., Scientific reports 7 4537 (2017)
- 2) M. Hashimoto, S. Takahashi, K. Kawahara, T. Ogawa, M. Kawashita, Adv. Powder Tech. 33 103412 (2022)

MRIアーチファクトフリーAu基合金の開発

Development of MRI-artifact-free Au-based alloy

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 生体材料工学分野 宇山 恵美、濱田 賢一
東京工業大学 未来産業技術研究所 細田 秀樹

1. 研究目的

磁気共鳴画像法 (MRI) の欠点の1つに、生体内の金属製デバイスとその周囲組織の体積磁化率 (χ_v) の差に起因するアーチファクト (偽像) 発生が挙げられる。アーチファクトの解消には生体組織と同等の約-9ppmの χ_v を示すデバイスが必要である。そこで、本研究では生体親和性が高い反磁性元素であるAu (-34ppm) を基とする、 χ_v が-9ppmに近似したアーチファクトフリー合金の開発を目指す。

2. 研究成果

2. 1 Au-Nb-Ti合金およびAu-Nb-Zr合金の試作 (Nb: 237ppm, Ti: 182ppm, Zr: 109ppm)

これまでに開発してきたAu-Nb合金¹⁾ にTiを添加することで、強度が向上したAu-Nb-Ti合金が得られたが、溶体化しても圧延性が低い点が新たに問題となった。そこで、Tiに替えて同じIV属元素であるZrを添加したAu-Nb-Zr合金を試作した。この合金は、組成を調整することでアーチファクトフリーとなりうること、Au-Nb-Tiと同程度の硬さを示しうることがわかった。しかし、圧延性を改善するにはZr添加量を抑制する必要があるとあり、その結果得られた合金の硬さはAu-Nb-Ti合金よりも低くなることから、圧延性改善の目的でTiをZrに置換する積極的意義を認めなかった。

2. 2 Au-Zr合金の詳細な検討

1000°Cで熱処理を行った低ZrのAu-Zr合金を調べた結果、固溶体と金属間化合物Au₄Zr (Au-10.4Zr) の2相であるAu-1Zr合金からAu-4Zr合金まで χ_v はほぼ変化せず-31ppm前後であった。その原因はAu₄Zrの χ_v が約-17ppmと低いことにあり、さらに高Zr領域の組成の合金を試作し調べたところ、目標 χ_v を得られることがわかった。しかし、Au-10.4Zr以上の領域では Au₄Zr、Au₃Zr、Au₂Zrといった金属間化合物のみからなる組織が形成され、著しい脆化を示したことから、生体と同等の χ_v を示す実用的なAu-Zr合金の開発は困難と評価した。

2. 3 Auを基とした2元合金の体積磁化率

これまでの試作Au-X合金のうち、溶体化可能で負の χ_v を示しうる合金において、組成の変化と熱処理により相構成を変化させた場合に示しうる χ_v の範囲を図1に示す。今後は表中の6合金を基に、第3元素の添加と熱処理による相構成制御によって、目標磁化率を示しうる合金を更に見出し、機械的特性や加工性を評価する。

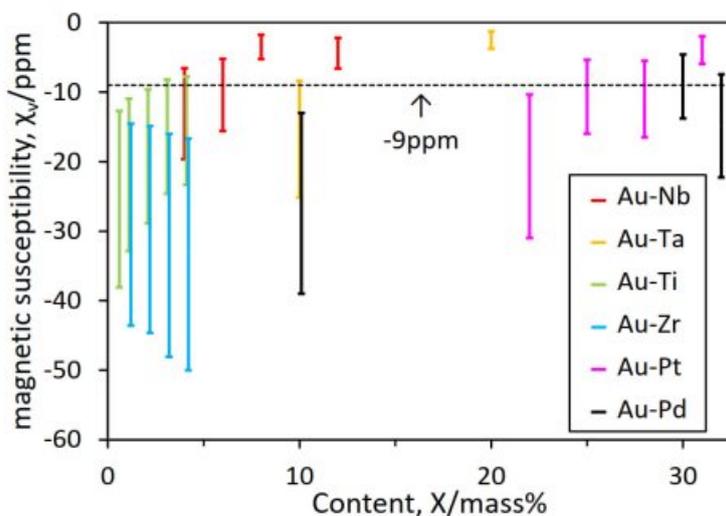


図1 Au-X合金の体積磁化率

3. 参考文献

1) Shihoko Inui, Emi Uyama and Kenichi Hamada, Biomedical Physics & Engineering Express 3 015025 (2017)

Au基およびAg基マルテンサイト合金の不安定化に関する研究

Research of unstabilized factors for the Au- and Ag-based noble martensite alloys

奈良女子大学, 松岡由貴
東京工業大学, 細田秀樹

1. 研究目的

Au基およびAg基マルテンサイト合金は熱弾性型でヒステリシス幅が小さく、形状記憶効果を示すことでも知られている。生体医療材料として有力視されているAu-Cu-Alと同様、Au-Cd、Ag-Cd、Au-Cd-Agはいずれも母相 β 相のマルテンサイト合金であり、Au-47.5at.%Cd-x at.%Ag合金は $x \leq 41$ の組成領域では250 K以上で母相 β 相が単相で存在する。しかし、粉末化による歪み導入、もしくは単結晶に応力を加えると、応力誘起相が現れる。^{1,2)} 我々はこれまでにAu-Cd-Ag合金の応力誘起相の残存度合いと組成比の関係について調べるため圧縮試験やX線回折実験を行い、応力誘起マルテンサイト相を残存させるには、Au-richで母相がB2構造を持つ試料がより適していると結論づけた。

今回は、Rietveld解析で得られた結晶構造パラメーターの精密値を用い、隣接する元素の組み合わせと応力の緩和の関係について検証を進めた。

2. 研究成果

2. 1 Rietveld解析結果から導かれる、結晶格子及び原子の動きやすさ

Au-47.5at.%Cd-x at.%Ag (以下、xAgと記す) 合金の内、組成比がほぼAu : Cd : Ag = 1 : 2 : 1になる26Agと、この組成比に対してAu-richである15Ag、Ag-richである38Agについての解析結果を示す。各原子サイトを占める元素組成比は図1のようになった。但し、この図の原子位置は熱誘起マルテンサイト相のものである。Au-richはAu, Cdが主に占有するサイトに、それぞれの元素の不足分を補うようにAgが分布している。同様に、Ag-richはCd, AgのサイトにAuが分布している。各元素が隣接する元素の比率は表1の通りである。

隣接する元素のペアがAu-Cdの場合にはその位置から動きにくく、Ag-Cdだと比較的動きやすいと考えられる。しかし、隣接元素の情報だけでは26Agの緩和時間が非常に短いことの説明が出来ず、応力誘起相における原子位置の変調について更に調べる必要がある。

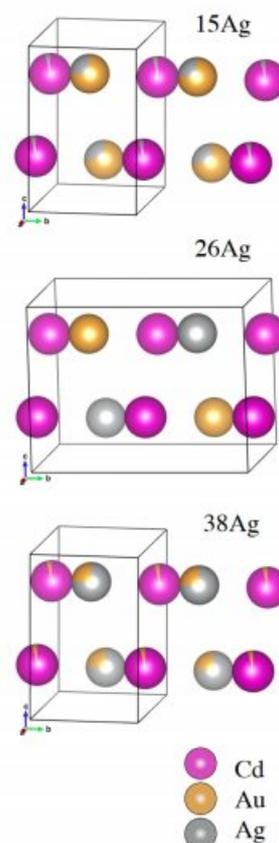


図1 マルテンサイト相の各原子サイトを占める元素組成比

表1 隣接する元素の比率

隣接元素の組合せ	15Ag	26Ag	38Ag
Au - Au	0	0.015	0.012
Cd - Cd	0	0	0
Ag - Ag	0.0125	0.01	0
Au - Ag	0.0375	0.025	0.038
Au - Cd	0.7125	0.475	0.228
Ag - Cd	0.2375	0.475	0.722

3. 参考文献

- 1) Y. Matsuoka and M. Fujita, *Materials Transactions* 57 (2016) 624
- 2) S. Miura, F. Hori N. Nakanishi, *Phil. Mag. A* 40 (1979) 611

生体適合性を目指した3d遷移金属深赤色蛍光体の開発

Deep-red phosphors based on 3d transition metal luminescent centers toward bio-compatibility

山形大学大学院理工学研究科, 松嶋雄太, 市川丈一郎, 小林直紀

静岡大学工学部, 小南裕子

静岡大学電子工学研究所, 原和彦

1. 研究目的

人が、生鮮食料品の鮮度、雰囲気寒暖、そして血色で健康状態を認識するように、「赤」は人の感性と密接に関わる重要な色である。また、波長領域600~900nmの赤~深赤色領域は生体構成物質の吸収が小さいことから、「生体の窓」とも呼ばれる。赤~深赤色領域の発光を示す蛍光体は照明の質の向上に役立つほか、生体内の分布で疾患の位置等を特定する、いわゆるバイオイメージングへの応用が期待されている。バイオイメージング応用では、生体に対する毒性や刺激性が低いことが望ましい。その点、本研究で対象とするアルミン酸リチウムは軽元素からなる安定な化合物であり、また、赤~深赤色蛍光を担う発光中心イオンが Fe^{3+} 、 Mn^{4+} 、 Cr^{3+} と、資源的に豊富な3d遷移金属イオンであることも特徴である。仮に溶出したとしてもその影響が限定的であることから高い生体適合性が期待できる。

本研究では、筆者らが開発してきたアルミン酸リチウム系 Fe^{3+} 、 Mn^{4+} および Cr^{3+} 蛍光体の光学特性向上および発光メカニズムの解明、そしてバイオイメージング応用を目指した水系分散液の調製に取り組んだ。

2. 研究成果

2. 1 アルミン酸リチウム系蛍光体の開発¹⁾

LiAl_3O_8 組成のアルミン酸リチウムに微量のフッ素を添加したフッ素ドーパアルミン酸リチウム(ALFO)を母体とする Fe^{3+} 、 Mn^{4+} および Cr^{3+} 蛍光体の発光の様子およびCIE色度座標を図1に示す。発光中心イオンそれぞれに特徴的な発光が得られた。 Fe^{3+} は690~730nmにややブロードなピークからなる発光を、 Mn^{4+} は660nm付近に比較的鋭いピークをもつ発光、そして Cr^{3+} は706と716nmにピークトップを有する特徴的な双ピークの発光を示した。 Fe^{3+} 、 Mn^{4+} 、 Cr^{3+} のいずれの発光中心イオンも、ALFO母体中で、高い色純度の深い赤色を発していることがわかる。

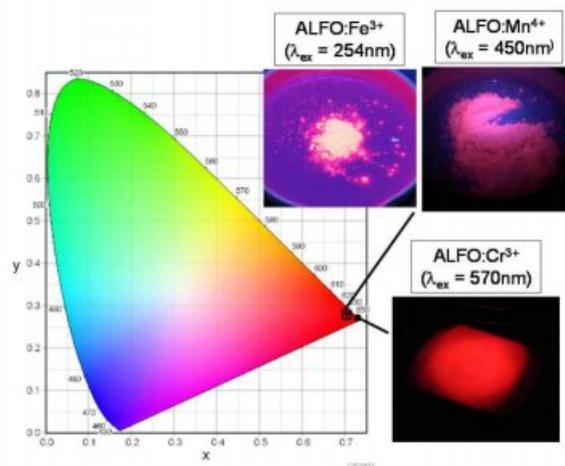


図1 ALFO母体の Fe^{3+} 、 Mn^{4+} 、 Cr^{3+} の発光の様子とCIE色度座標へのプロット

2. 2 水系分散液の調製

バイオイメージング応用を見すえ、青色光(~450nm)で励起が可能なALFO: Mn^{4+} 蛍光体をベースに水系分散液を調製した。蛍光体粉末の粒径制御に若干課題があり、分散液の白濁と、時間とともに粗大粒子の沈降が認められるが、励起光照射により赤色に発光する水系分散液の調製が可能であった。

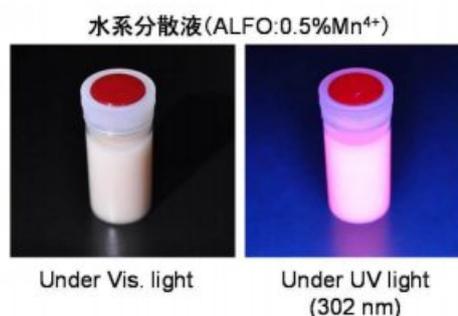


図2 ALFO: Mn^{4+} 蛍光体の水系分散液の発光の様子

3. 参考文献

1) R. Kobayashi et al., ECS Trans., 88 [1], 225 (2018).

マイクロメッシュシートを用いた疑似生体組織の開発

Development of artificial human tissues using micromesh sheets

株式会社 水田製作所 水田太郎, 石原甲平
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 梶 弘和, 堀 武志

1. 研究目的

生体内の組織は異なる種類の細胞から成る層状構造をしている。生体外で層状構造をした疑似組織を作製することは容易ではなく、これが作製できれば創薬や移植医療への応用が期待できる。現在の技術で作製できる細胞シートは極めて薄いため破れないように慎重に取り扱う必要がある。また、分厚い層になるまで細胞シートを上から重ねた場合は内部の細胞への酸素・栄養供給が不十分となる可能性がある。そこで申請者らは、丈夫で、かつ、細胞への酸素・栄養供給にも優れた細胞シートの開発を目指した。

2. 研究成果

2. 1 ポリエステルの微細メッシュで支持された細胞シート

細胞の懸濁液を目の大きいメッシュシートの上に乗せた。表面張力があるため、溶液はメッシュシートの下には落ちず、その間に細胞はメッシュに張り付いた (図1上)。翌日、増殖した細胞がメッシュの目を埋め、細胞シートが形成された。図1中段の画像は細胞シートの一部の顕微鏡画像である。細胞シートはメッシュで補強されているため丈夫であった。複数種類の細胞を、時間をずらして乗せることにより、層状構造をした皮膚様細胞シートを容易に作製することができた (図1下)。この細胞シートは、上下の面から酸素・栄養が供給されているため、細胞がより適した条件で培養されている。

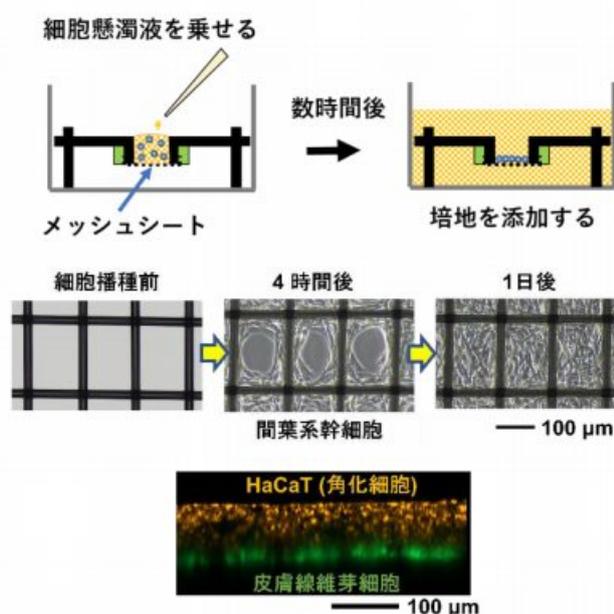


図1 網の上で行う、新しい細胞培養

2. 2 細胞シート作製デバイス開発

上記の細胞シートを誰でも簡単に作製できるように、細胞培養デバイスを開発した (図2)。メッシュの色は、透明と黒の2種類を用意し、黒いメッシュは蛍光顕微鏡観察時のメッシュ繊維の自家蛍光が低減されている。この細胞シート作製技術・作製デバイスの利用を拡大することが今後の目標であり、東京医科歯科大学をはじめ、他大学や他企業とのコラボレーションを積極的に推進していきたい。



図2 細胞シート作製デバイス(試作品)

3. 参考文献

- 1) Hori T, Kurosawa O, Ishihara K, Mizuta T, Iwata H. *Tissue Eng Part C Methods* 26, 170-179 (2020).

超軽量生体用マグネシウム合金の力学特性改善

Biocompatible magnesium alloy with high strength and deformability

弘前大学, 峯田才寛, 佐藤裕之
東京工業大学, 細田秀樹

1. 研究目的

Mg合金は高い生体親和性、比較的骨に近いヤング率等の性質を有しており、生体インプラント材料としての応用が期待されている。特にMg-Li基合金は軽量性に優れており患者への負担軽減が可能になるが、その応用のためには力学特性と体内での腐食挙動を適切に制御する必要がある。本研究では、Mg-Li基合金に対して熱処理と巨大ひずみ加工による組織制御を行い、生体インプラント材料として求められる材料特性の改善を試みた¹⁻³⁾。

2. 研究成果

2. 1 機械特性の加工熱処理条件依存性

本研究では、Mg-14mass% Li-3mass% Al (以降LA143合金)を用いた。図1に、LA143合金における引張変形挙動の熱処理条件依存性を示す。力学特性は明確に熱処理条件に依存し、比較的高温短時間の熱処理により高強度が達成されることが明らかになった。図2に、573 K、1 hでの熱処理(●: 水冷、○: 空冷)を施したLA143合金におけるVickers硬度の加工量依存性を示す。ここでの加工には、巨大ひずみ加工法であるチャンネルダイ内多軸鍛造を用いた。加工量の増加に伴い硬度が増加することが明らかになった。また、単位密度あたりの硬度は他の軽金属材料と比べても高かった。

2. 2 微細組織

573 Kまたは523 Kで1 hの熱処理を施した後に水冷した試料に対してWAXS解析を行った。その結果、間隔1.6 nm程度の周期構造が形成していることが明らかになった。また、比較的高強度である高温熱処理材では、その周期性がより完全に近いことが確認された。加工材に対してEBSD解析を行い、相当ひずみを4導入した材料は結晶粒径が1 μm 以下にまで微細化されていることが明らかになった。以上より、本合金の優れた力学特性は熱処理により形成した周期構造と微細な結晶粒によるものであると結論された。

3. 参考文献

- 1) T. Mineta, et al., Material Science and Engineering Technology, 52 (2021) 339-345.
- 2) T. Mineta, H. Sato, Mater. Sci. Eng. A 735 (2018) 418-422.
- 3) T. Mineta, et al., Mater. Sci. Eng. A 773 (2019) 138867.

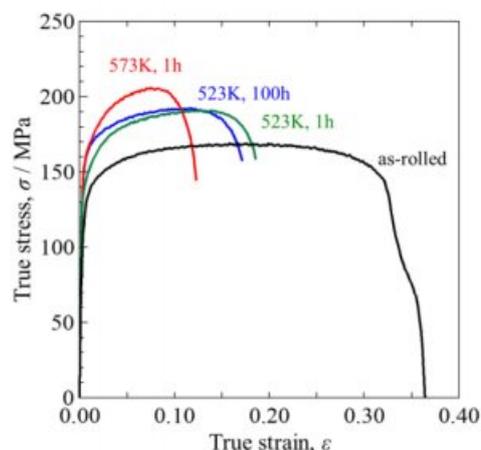


図1 LA143合金における各種熱処理材および圧延まま材の応力-ひずみ曲線

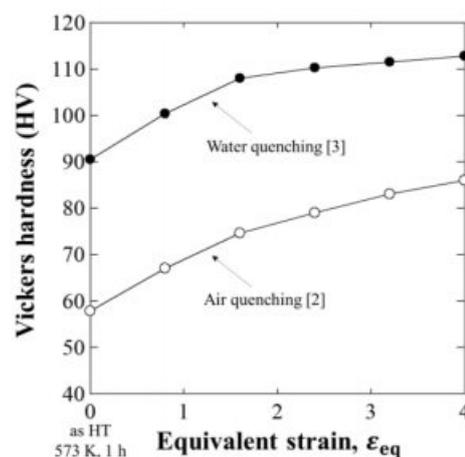


図2 573 K、1 hの熱処理を施したLA143合金におけるVickers硬度の加工量依存性

チタン含有フェライトナノ粒子の合成と交流磁場中での発熱特性

Synthesis of Ti doped ferrite nanoparticles and heat generation properties in AC magnetic fields

九州工業大学 大学院生命体工学研究科 宮崎敏樹, 宮本樹奈
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 工藤紘士, 横井太史, 川下将一

1. 研究目的

現在, がん治療における低侵襲の治療法として, 磁性ナノ粒子を用いた局所温熱療法が注目されている。この磁性ナノ粒子としてマグネタイト(Fe_3O_4)が着目されているが, キュリー一点が高すぎることから治療の際に温度が上がりすぎる危険性や, 発熱が十分でない可能性が示唆されている¹⁾。そこで本研究では, 高いヒステリシス損を持つマグネシウムフェライト(MgFe_2O_4)に着目した。Tiの添加および試料作製の際の冷却速度を変化させることで, MgFe_2O_4 のキュリー一点が制御できることが明らかになっている²⁾。加えて, Tiを含んでいることから骨組織との高い親和性により骨腫瘍の治療に応用できる可能性もある。本研究では, $\text{Mg}_{1-x}\text{Fe}_{2-2x}\text{Ti}_x\text{O}_4$ ($x = 0.00 \sim 1.00$)の炉冷試料における発熱特性の調査を行った。

2. 研究成果

2. 1 微粒子の合成と評価

固相反応法により微粒子の合成を行った。まず目的の組成になるよう化学量論の Fe_2O_3 , TiO_2 , MgO を秤量し, めのう乳鉢で2時間混合した。その後, SiC電気炉で大気中730°Cで22時間仮焼した。次に30分間めのう乳鉢で粉碎した。粉碎試料を, SiC電気炉で大気中1200°Cで1および6時間焼成し炉冷することで試料を作製した。作製試料はX線回折装置(XRD), 走査型電子顕微鏡(SEM), エネルギー分散型X線分析装置(EDS), 超伝導量子干渉磁束計(SQUID)により分析した。

XRD分析の結果, 1時間焼成では $x = 0.00 \sim 0.45$, 6時間焼成では $x = 0.00 \sim 0.60$ の範囲でspinel相単相の試料を得た。また, 1時間焼成では $x = 1.00$, 6時間焼成では $x = 0.70 \sim 1.00$ の範囲でspinel相に加え MgTiO_3 の生成が認められた。SEM観察によれば, 1時間焼成では数百nm~3 μm の粒径であったのに対し, 6時間焼成では1~5 μm 程度であった。したがって, 焼成時間を短縮すれば粒成長が抑制され微細な粒子が得られることが分かった。EDS分析の結果からは, いずれの試料においても組成 x の増加に伴い, Ti量の上昇およびFe量の減少が認められた。また, SQUIDを用いた磁化-温度測定では, いずれの試料においても $x = 0.45$ で温熱治療用材料として適切な56°C付近のキュリー一点を示すことが明らかになった。

2. 2 交流磁場中での発熱挙動

試料を寒天ゲル中に包埋し, 東京医科歯科大学所有の交流磁場発生装置中, 周波数100 kHz, 磁界強度125 Oeの条件で交流磁場を照射し, 温度変化をプローブ温度計により調べた。しかし, 温熱治療用材料として適切なキュリー一点を持つ $x = 0.45$ の試料においては, 焼成時間にかかわらず10分経過後もほとんど発熱していなかった(表1)。今後は錯体重合法などを用いて粒径をより小さくし, 微細構造や発熱特性を比較していく必要がある。

表1 発熱測定結果 (125 Oe, 100 kHz)

組成 x	温度変化(°C)	
	1時間焼成	6時間焼成
0.00	未測定	15.13
0.35	6.76	6.96
0.45	発熱なし	発熱なし

3. 参考文献

- 1) R. Vijayakumar *et al.*, *Mater. Sci. Eng. A*, **286**, 101-105 (2000).
- 2) T. Shimizu *et al.*, *J. Magn. Soc. Jpn.*, **30**, 166-169 (2006).

生体親和性を有するアルミナ被服の低温合成

Low temperature synthesis of alumina coating having bio-compatibility

静岡大学、脇谷尚樹、川口昂彦、坂元尚紀、鈴木久男
東京工業大学、松田晃史

1. 研究目的

コランダム構造を有する α - Al_2O_3 の結晶化温度は約1,000 $^\circ\text{C}$ 以上と高い。本研究ではこれまでにゾル・ゲル法で分子設計して調製した前駆体溶液を蒸発乾固後に熱処理したところ、500 $^\circ\text{C}$ という世界で最も低い温度で α - Al_2O_3 粉末が結晶化することを見いだしてきた。一方、この前駆体溶液を用いて作製した薄膜は800 $^\circ\text{C}$ で熱処理しても結晶化しない。本研究では、 $\text{Ga}(\text{acac})_3$ と $\text{Al}(\text{acac})_3$ の塩酸水溶液を前駆体に用いた静電LSMCD (Liquid Source Misted Chemical Deposition) 法により、SUS430基板上に α - Ga_2O_3 、 Ga の一部を Al で置換した α - $(\text{Al,Ga})_2\text{O}_3$ と α - Al_2O_3 薄膜の作製を試みた。静電LSMCD法は本研究室で開発した成膜法で、超音波ネブライザーを用いて発生させたミストを放出するノズルと基板間に直流の高電界 (2kV/cm) を印加して、ミストを基板上に堆積させることで薄膜を作製する方法である。

2. 研究成果

Figure 1に500 $^\circ\text{C}$ で作製した α - Ga_2O_3 薄膜のXRDパターンと表面SEM画像を示す。薄膜の形成および α - Ga_2O_3 の結晶化が確認され、特に(104)面に優先的に成長していた。静電LSMCD法では基板を加熱しながら成膜するため、SUS430基板が加熱酸化し、表面にコランダム構造酸化物の(104)面が結晶化し、薄膜は基板表面に存在する α - Fe_2O_3 または α - Cr_2O_3 の結晶構造を引き継いで成長したと考えられる。

Figure 2に500 $^\circ\text{C}$ および600 $^\circ\text{C}$ で作製した α - Al_2O_3 薄膜のXRDパターンを示す。 α - Ga_2O_3 薄膜と同様にSUS430基板を用いることで500 $^\circ\text{C}$ で α - Al_2O_3 薄膜の結晶化に成功した。X線回折ピークは(104)と(116)面のものであった。この結果は前述の傾向と一致することから、 α - Al_2O_3 薄膜もSUS430基板上に生成している α - Fe_2O_3 または α - Cr_2O_3 の結晶構造を引き継いで成長していることが示唆された。この薄膜の断面TEM観察より、SUS430基板上に膜厚が約200 nmの Al-O 系結晶性薄膜が存在していることが示された。また基板/薄膜界面には Cr の含有量が多く、特異な界面を形成している可能性があることが示唆された。また、500 $^\circ\text{C}$ で作製した α - $(\text{Al,Ga})_2\text{O}_3$ 薄膜のXRDパターンより、 α - $(\text{Al,Ga})_2\text{O}_3$ 薄膜の場合においても、(104)および(116)面に対し優先的に成長し結晶化することが確認された。本研究により、 α - Al_2O_3 薄膜が常圧下かつ500 $^\circ\text{C}$ という低温で結晶化したことは応用性の向上へつながると期待される。この結果は基板にSUS430を用いたことに起因し、加熱によってSUS430表面に形成されたコランダム構造酸化物(104)面 (α - Fe_2O_3 と α - Cr_2O_3 に起因)の拘束力が大きな役割を担っていると推察された。

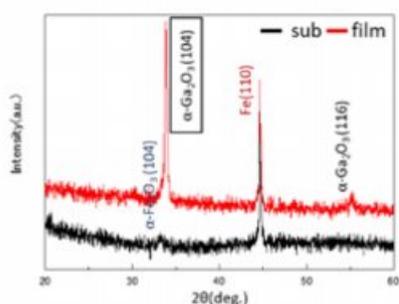


Fig. 1. XRD patterns and SEM photograph of gallia film after annealing at 500 $^\circ\text{C}$.

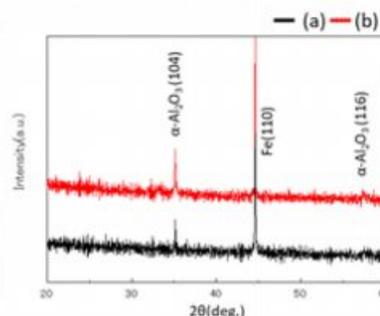


Fig. 2. XRD patterns and SEM photograph of alumina films after annealing at (a) 500 $^\circ\text{C}$, (b) 600 $^\circ\text{C}$.

ICP発光／質量同時分析用ドロプレット赤外線脱溶媒 単一細胞試料導入システムの開発

Development of an ICP AES/MS simultaneous analysis of single human cells applying infrared desolvation system

東京工業大学 未来産業技術研究所 太田高志, 柳井優作, 清水祐哉, 沖野晃俊
東京薬科大学 生命科学部 前本佑樹, 青木元秀, 梅村知也
理化学研究所 放射光科学研究センター 岩井貴弘
関西学院大学 理工学部 千葉光一

1. 研究目的

一つの細胞に含まれる微量元素の高感度分析が実現できると、再生医療や創薬の分野に大きく貢献できると期待されている。我々のグループでは、単一細胞の高感度元素分析を目的として細胞一個を内包した直径約70ミクロンの液滴（液滴）を誘導結合プラズマ（Inductively Coupled Plasma: ICP）中に導入する、ドロプレット試料導入装置を開発してきた。液滴の水分はプラズマの負荷となって分析感度低下の原因になるため、ドロプレットの飛行中に300 mmの加熱部で水を蒸発させ、その水蒸気を100 mmの冷却部で凝結させて除去する。これにより、分析対象元素の信号強度は100倍以上増加した。我々はこの装置をICP発光および質量分析装置に適用し、ヒトの単一細胞分析を行ってきた。しかし、従来の脱溶媒装置は金属円筒をヒーターで加熱して円筒内のガス温度を上げることで脱溶媒を行っていたため加熱効率が低く、細胞導入は1秒あたり0.5細胞程度に制限されていたため、赤外線を用いたドロプレット用脱溶媒装置を開発した。

2. 研究成果

本研究では、ドロプレット試料導入装置の経路を石英ガラス製にし、外部に発熱長100 mmの赤外線ヒーターを配置してシリンドリカルレンズでドロプレットの飛行経路上に集光した。ガラス管は近赤外線の透過率が90%以上である一方で、水の赤外線吸光係数は可視光よりも3桁以上高いため、高速なドロプレットの加熱方法として有望であると考えられる。赤外線ヒーターには出力750Wのハロゲンヒーターを用いて、細胞を含まないドロプレットを用いて脱溶媒の実験を行った。赤外線源とガラス管の距離を50 mm、加熱長を100 mm、ドロプレットの射出周波数を200 Hzとし、10分間に加熱部を通過した液滴重量を計量して、赤外線光学系や照射条件の調整と脱溶媒の効果を検証した。細胞をICPに導入すると原子化されるため、同じ細胞を2回測定する事ができない。そこで、単一細胞中の高濃度から低濃度の元素の情報を一度の測定でできるだけ多く確実に得るため、多元素同時発光分光分析、時間分解発光分光分析、質量分析を同時に行うシステムの試作を行った。これにより、広いダイナミックレンジでの分析と、異なる分析法でのクロスチェックが期待できる。発表では、脱溶媒装置および発光/質量同時分析装置の概要と、これらを用いて得られた測定結果について報告する。

3. 参考文献

- 1) A. Montaner, Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Wiley-VCH, New York (1998).
- 2) T. Iwai, *et al.*, A transient signal acquisition and processing method for micro-droplet injection system inductively coupled plasma mass spectrometry(M-DIS-ICP-MS), *J. Anal. At. Spectrum.*, 30, pp.1617-1622 (2015).

分光反射率スペクトル測定による出穂期における イネ高温登熟障害程度の推定

Estimating the Degree of the High-Temperature Damage to Rice Grain Ripening during the Heading Period by Measuring the Spectral Reflectance Spectrum

秋田県立大学, 小川敦史, 吉野早紀, 豊福恭子, 曾根千晴
広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所, 小出哲士

1. 研究目的

地球温暖化に伴い日本のイネ栽培の現場において, 出穂期から登熟期にかけての高温が原因となる高温登熟障害が問題となっている. 本研究では, 登熟期の高温登熟障害程度を出穂期に予測することをめざし, 出穂期の近接リモートセンシングによって登熟期の整粒率や未熟粒率が推定できるかを検討した.

2. 研究成果

高温登熟障害耐性の程度の異なる「あきたこまち (対照品種)」と「ふさおとめ (高温登熟障害耐性品種)」の2品種をポット栽培し, 出穂期から登熟期にかけて異なる温度処理を行い, 出穂期の近接リモートセンシングによるデータと登熟期の整粒率や未熟粒率を比較した. その結果, 出穂期の462.4 nmと469 nmの2波長の分光反射率を用いることで, 重回帰分析により収穫時の整粒率との間に有意な相関が得られた. また正規化分光反射指数 (Normalized Difference Spectral Index; NDSI) と整粒率との関係においても, 488.8 nmと532.8 nmの分光反射率を用いて算出した $NDSI_{488.8\text{ nm}, 532.8\text{ nm}}$ において最も有意な相関が得られた. 出穂期の462.4 nm, 464.6 nm, 730.8 nm, 735.2 nm, 737.4 nmの5波長の分光反射率を用いることで, 重回帰分析により収穫時の未熟粒率との間に有意な相関が得られた (図1). $NDSI_{ij}$ と未熟粒率との関係においても, 462.4 nmと495.4 nmの分光反射率を用いて算出した $NDSI_{462.4\text{ nm}, 495.4\text{ nm}}$ において最も有意な相関が得られた (図2). これらの結果より, 出穂期の近接リモートセンシングによる分光反射率のデータ分析により, 収穫時の高温登熟障害程度の予測が可能であることが明らかになった.

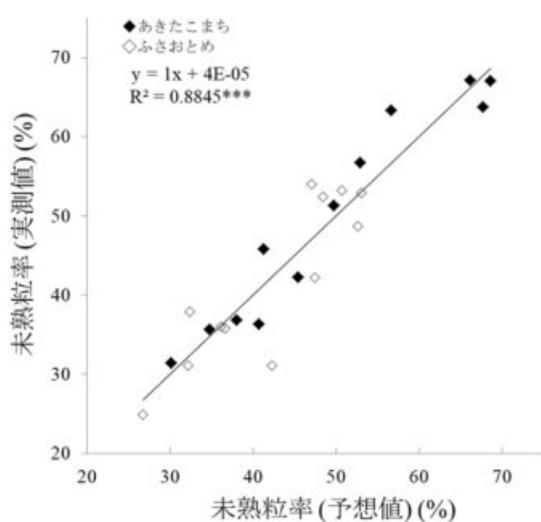


図1 重回帰分析により算出した算出した未熟粒率の予想値と実測値の関係.

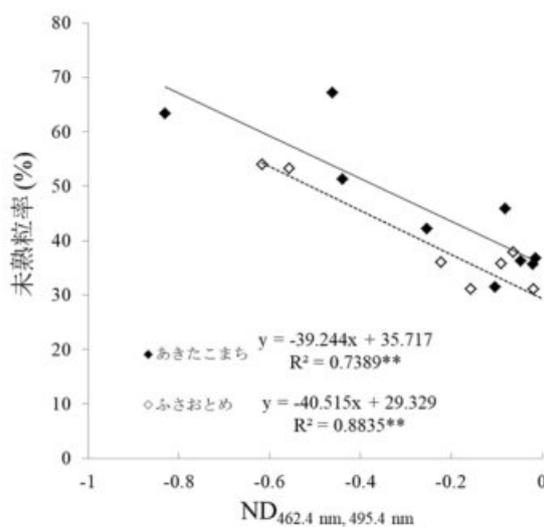


図2 $NDSI_{462.4\text{ nm}, 495.4\text{ nm}}$ と未熟粒率との関係.

Ar/H₂熱処理Si基板表面平坦化プロセスにおける 水素濃度依存性に関する研究

A study on the H₂ concentration dependence on Si surface flattening process
utilizing Ar/H₂ annealing

東京工業大学 工学院 井原爽生, 大見俊一郎
静岡大学 電子工学研究所 小野行徳

1. 研究目的

近年、集積回路の高集積化に伴うMOSFETの微細化による、極微細MOSFETにおけるゲート絶縁膜の極薄膜化に伴い、Si基板表面原子レベル平坦化によるゲート絶縁膜/Si基板界面の特性向上が重要となっている。特に、極微細MOSFETのゲート絶縁膜として高誘電率 (high-k) 薄膜を用いた場合、従来の熱酸化によるSiO₂薄膜と異なり堆積膜であるため、Si基板表面がゲート絶縁膜との界面となり、Si基板表面の平坦性が極めて重要となる。これまで我々は、Ar/4.9%H₂雰囲気およびAr/1.0%H₂雰囲気中熱処理によりSi基板表面が改善され、Ar/1.0%H₂雰囲気中熱処理によりRMSラフネス0.057 nmが得られることを報告している[1-2]。そこで本研究では、Ar/H₂熱処理雰囲気中における水素濃度を0.1%へさらに低減させることで、水素濃度依存性について検討を行った。

2. 研究成果

2. 1 Ar/H₂熱処理Si基板表面平坦化における水素濃度依存性

図1に、一般的なRTA炉を用いたAr/0.1-4.9%H₂雰囲気中熱処理によるSi基板表面平坦化プロセスを行った後のSi基板表面ラフネスをAFMにより測定した結果を示す。熱処理条件は、925°C/10 minであり、AFM測定におけるスキャンサイズは5×5 μm²である。熱処理雰囲気中のH₂濃度を1.0%からさらに低減させ0.1%とすることで、Si基板表面におけるRMSラフネスは0.057 nmから0.054 nmへさらに低減することがわかった。これは、雰囲気中の水素により残留酸素の影響が抑えられる一方で、水素濃度が高い場合には、過剰なH₂によるSiのエッチングが進むため、Si基板表面ラフネスを増大させるためであると考えられる。Ar雰囲気中熱処理により原子レベル平坦なSi基板表面が得られている場合のRMSラフネスは0.048 nmであり[3]、本研究においてAr/0.1%H₂雰囲気中熱処理により得られたSi基板表面は原子レベル平坦な基板表面と同等の平坦性であると言える。この結果から、Ar/H₂熱処理によるSi基板表面平坦化プロセスにおいて、水素濃度を低減することが有効であることがわかった。

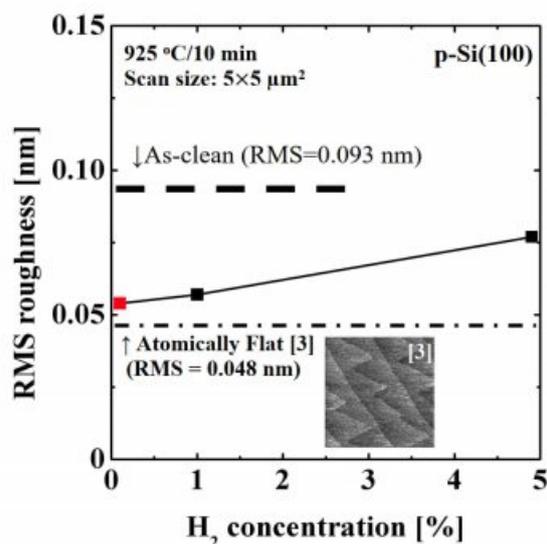


図1 Ar/H₂熱処理Si基板表面平坦化における水素濃度依存性。

3. 参考文献

- [1] D. H. Han et al., IEICE Electron. Exp. **10**(18), p. 20130651 (2013).
- [2] S. Ohmi et al., Jpn. J. Appl. Phys. **59**, SCCB02 (2020).
- [3] R. Kuoda et al., IEEE Trans. Electron Devices **56**, pp.291-298 (2009).

バイオ・メディカル応用に向けたGaN薄膜LEDの開発と異種材料集積

Integration of Thin Film GaN LED and Heterogeneous Integration

(株) フィルネックス, 荻原 光彦

広島大学 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所, 雨宮 嘉照

1. 研究目的

小型・高性能な生体検査・センシングシステム¹⁾に応用可能な光源としてGaN薄膜LEDの開発²⁾とその小型化に取り組んだ。母材基板からLED層を剥離して異種基板上に接合することにより、異種材料・デバイスとの集積化が可能になると共に小型化も可能となる。本研究開発では次のステップにより生体検査・センシングシステムへの応用を目指した：GaN薄膜LEDの1) 接合技術開発、2) 2次元アレイ集積、3) 光導波路との集積、4) 小型化。本報告では一連の研究開発の成果をまとめて報告する。

2. 研究成果

2. 1 GaN薄膜LEDの接合技術の開発

GaN薄膜LEDを母材基板から剥離し異種基板上に接着剤を用いずに接合する技術を開発した。図1にSi基板上に接合したGaN薄膜LEDの断面電子顕微鏡 (SEM) 像を示す。接合界面には浮きなどの接合不良は見られない。図2はSi基板上に接合したGaN薄膜LED (40×100 μm²、厚さ2 μm) の点灯時の光学顕微鏡写真である。発光波長は430 nmである。電流-電圧特性を測定し、Si基板上に接合後の特性が母材基板上的特性と同等であることを検証した。

2. 2 GaN薄膜LEDの集積

バイオ・メディカル応用に有用な2次元アレイ光源を検討した。Si基板上に5×4のGaN薄膜LEDを集積した。各LEDのサイズは40×100 μm²、チップは3.5mm□である。図3はチップを端子台に実装し点灯した写真である。GaN薄膜LEDを集積した2次元アレイの点灯動作を検証した。

2. 3 GaN薄膜LEDと光導波路の集積

LED光源からセンシング部へ光を導く手段として、GaN薄膜LEDと光導波路の集積を検討した。Si基板上に作製した光導波路上の光グレーティングカップラの上にGaN薄膜LEDを接合し、通電のための配線を形成した。その光学顕微鏡写真を図4に示す。LEDの点灯動作を確認し、GaN薄膜LEDと光導波路の集積を同一基板上でできることを検証した。

2. 4 GaN薄膜LEDの小型化

電子ビーム露光を使ったリソグラフィとメサエッチングを検討した。図5に示す通り、幅5μmの微小サイズのGaN-LEDメサの形成を検証した。

3. 参考文献

- 1) Y. Amemiya, A. K. Sana, Y. Nakashima, J. Maeda and S. Yokoyama, Jpn. J. Appl. Phys. 57, 04FC10 (2018)
- 2) M. Ogihara, Y. Amemiya and S. Yokoyama, IEEE ECTC2020, 1703-1710 (2020)

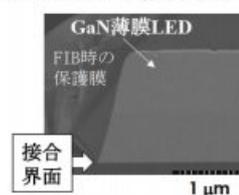


図1 Si基板上に接合したGaN薄膜LEDの断面SEM像

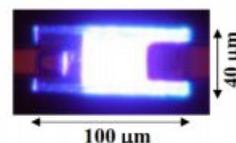


図2 GaN薄膜LED点灯時の光学顕微鏡写真

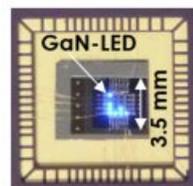


図3 2次元アレイの光学顕微鏡写真

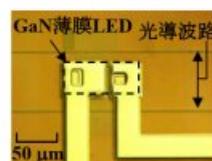


図4 光導波路/薄膜LED集積の光学顕微鏡写真

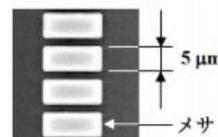


図5 GaN-LEDメサのSEM像

シリコンカーバイド (SiC) 極限環境用集積回路とプロセス技術の研究

Silicon Carbide Integrated Circuits for Extreme-Environment Applications

広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所, 黒木 伸一郎, Vuong Van Cuong, 目黒 達也, 志摩 拓真, 甲斐 陶弥, 竹内 陸
産業技術総合研究所 先進パワーエレクトロニクス研究センター, 田中 保宣, 児島 一聡 量子科学技術研究開発機構 高崎量子応用研究所, 大島 武, 武山 昭憲, 牧野 高紘,

1. 研究目的

半導体エレクトロニクスの適用範囲を大幅に拡大するシリコンカーバイド半導体による極限環境エレクトロニクス(放射線耐性 >2 MGy, 動作温度 >300°C (最大動作温度 500°C))の研究を進めている。福島第一原子力発電所の廃炉作業や粒子線医療で必要とされる高い放射線環境下でも動作可能なエレクトロニクスである。このエレクトロニクスの基本となるCMOS集積回路に向けて、SiCのプロセス研究から、デバイス構造、ゲート自己整合Trench MOSFETs構造を提案し・実証した。これら技術を組み合わせることにより、4H-SiC CMOS集積回路を実現した。今後これらにより耐放射線デバイスが必要な粒子線医療でのエレクトロニクスに貢献する。

2. 研究成果

2. 1 4H-SiC CMOS集積回路¹⁾

これまで行ってきた4H-SiCデバイス・プロセス技術を統合し、またSiCの深堀ドライエッチング、エピタキシャル成長とCMPによるウェル構造形成により、4H-SiC CMOS集積回路の動作に成功し、また300°Cまでの安定した動作を示した。

2. 2 ゲート自己整合プロセスと4H-SiC Trench MOSFETs²⁻⁷⁾

高周波動作のために、新しくゲート自己整合プロセスを提案し、これによるデバイス化を行った。デバイスの短チャネル効果抑制・寄生容量低減を示した。

2. 3 4H-SiC MOS界面制御⁸⁾

4H-SiC MOSFETsでのキャリア移動度向上技術の研究を進め、また耐放射線効果の研究を進めた。

3. 謝辞

本研究の一部は科研費基盤研究 (A) JP20H00252, 基盤研究 (B) JP17H03253, 国際研究加速基金 (国際共同研究強化) JP15KK0240の支援のもと実施した。

4. 参考文献

- 1) T. Shima, T. Kai, K. Kojima, V. V. Cuong, T. Ohshima, Y. Tanaka, and S.-I. Kuroki, in preparation.
- 2) J. Inoue, S.-I. Kuroki, S. Ishikawa, T. Maeda, H. Sezaki, T. Makino, T. Ohshima, M. Östling, C.-M. Zetterling, Mat. Sci. Forum, 963, pp. 837-840 (2019).
- 3) T. Ishii, S.-I. Kuroki, H. Sezaki, S. Ishikawa, T. Maeda, T. Makino, T. Ohshima, M. Östling, C.-M. Zetterling, Mat. Sci. Forum, 963, pp. 613-616 (2019).
- 4) T. Kurose, S.-I. Kuroki, S. Ishikawa, T. Maeda, H. Sezaki, T. Makino, T. Ohshima, M. Östling, and C.-M. Zetterling, Mat. Sci. Forum, 924, pp. 971-974 (2018).
- 5) J. Kajihara, S.-I. Kuroki, S. Ishikawa, T. Maeda, H. Sezaki, T. Makino, T. Ohshima, M. Östling, and C.-M. Zetterling, Mat. Sci. Forum, 924, pp. 423-427 (2018).
- 6) S.-I. Kuroki, T. Kurose, H. Nagatsuma, S. Ishikawa, T. Maeda, H. Sezaki, T. Kikkawa, T. Makino, T. Ohshima, M. Östling, and C.-M. Zetterling, Mat. Sci. Forum, 897, pp. 669-672 (2017).
- 7) K. Muraoka, H. Sezaki, S. Ishikawa, T. Maeda, T. Makino, A. Takeyama, T. Ohshima and S.-I. Kuroki, Jpn. J. Appl. Phys. 58, 081007-1- 081007-7 (2019).

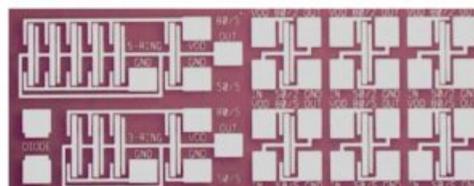


図1. 4H-SiC CMOS集積回路: CMOSインバータとリングオシレータ回路。

ナノ構造を用いた環境センサーの研究

Studies on environment sensor using nanostructures

京都工芸繊維大学 材料化学系 高廣 克己, 尾崎 孝一, 細見 圭
 広島大学 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 西山 文隆, 田部井 哲夫, 横山 新

1. 研究目的

金属ナノ粒子の環境ガスとの高い反応性と、特有の局在型プラズモン共鳴光吸収 (LSPR) を利用して、高感度な環境センサーおよびVOCガスセンサーシステムを構築することが本研究の目的である。広島大学所有の高感度RBS・PIXE装置を用いて、金属ナノ粒子表面に吸着した元素成分を分析し、ナノ粒子-吸着分子反応機構を解明することにより、より高感度なセンサーの開発を目指した。

2. 研究成果

2. 1 銀ナノ粒子の環境物質との反応

透明石英板上にスパッタ蒸着を用いて銀ナノ粒子集合体 (Ag NPs/SiO₂) を作製した。本学実験室内の4カ所 (通常環境、クラス100クリーンデシケータ内、ステンレス製デシケータ内、換気扇付近) に置かれたAgナノ粒子集合体の色、LSPR、不純物元素吸着、表面形態の経時変化を系統的に検討し、不純物元素と色の変化 (Fig. 1) の関係を見出した。色の变化から環境物質を特定する環境モニタリングデバイス作製への指針を得ることができた。

2. 2 プラズマ暴露による銀ナノ粒子の再生

環境物質との反応により銀ナノ粒子表面に硫化物・窒化物等の化合物層が形成され、銀ナノ粒子特有な色が失色するが、小型プラズマクリーナーを用いたアルゴンプラズマ暴露により、化合物が金属銀へと還元されることに伴い、再び着色させることができた。この結果、環境モニタリングデバイスに実装される銀ナノ粒子が再利用できることを意味する。

2. 3 プラズマ暴露によるVOC検知能向上

LSPRが発現するAg NPs/SiO₂試料では、VOC蒸気曝露により、LSPR強度と波長が変化する。その変化を利用して、VOC検知が可能である。Fig. 2に示すように、長時間 (500秒) のプラズマ暴露により、エタノール蒸気検知能を8程度に向上させることができた。

3. 参考文献

- 1) K. Ozaki et al., *Appl. Surf. Sci.* **357**, 1816 (2015).
- 2) K. Hosomi et al., *Appl. Surf. Sci.* **427**, 848 (2018).
- 3) K. Hosomi et al., *Thin Solid Films* **673**, 52 (2019).
- 4) K. Hosomi et al., *Jpn. J. Appl. Phys.* **59**, 015002 (2020).
- 5) K. Ozaki et al., *Nanomaterials* **11**, 701 (2021).
- 6) T. Kobayashi et al., *Quantum Beam Sci.* **5**, 7 (2021).

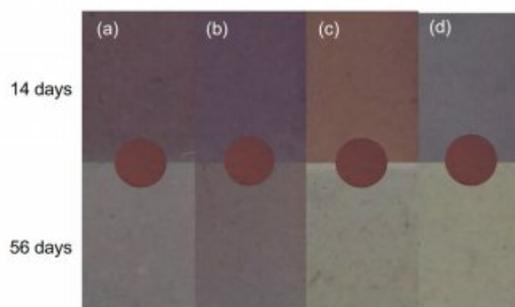


Fig. 1: The photographs of Ag/SiO₂ stored (a) in ambient air, (b) inside the clean desiccator, (c) inside the conventional desiccator and (d) near the ventilation fan. Inset shows the photograph of as-prepared sample for comparison.

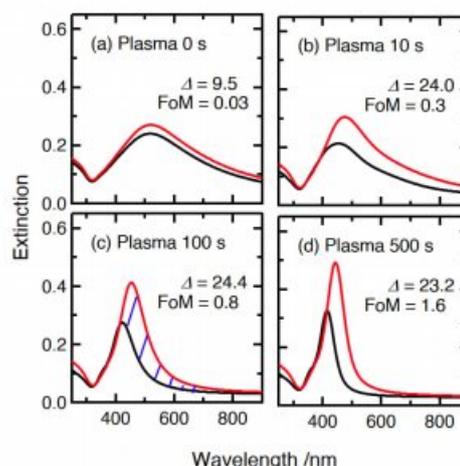


Fig. 2: UV-vis extinction spectra taken with (red lines) and without (black lines) ~8 vol% C₂H₅OH vapor for the sample (a) before and after Ar plasma exposure for (b) 10, (c) 100, and (d) 500 s. The hatched area represents the extinction difference Δ defined as the summation of all differences in intensity over a wavelength range of 400–800 nm between spectra with and without VOC vapor.

High-Kを利用した4端子poly-Si TFTのpHセンサへの応用

Four-terminal poly-Si TFT using high-k material and its application to pH sensor

東北学院大学 原明人, 新田誠英

1. 研究目的

ガラス基板上的4端子 (4T) 低温多結晶シリコン (poly-Si) 薄膜トランジスタ (TFT) を報告している¹⁾。このTFTは、トップゲート (TG) とボトムゲート (BG) からなるダブルゲート構造を有しており、それぞれを読取りゲートおよびセンシングゲートとして使用することができる。我々は、読取りゲートのオン電流または閾値電圧 (V_{th}) をモニタすることにより、拡張ゲート型電界効果トランジスタ (EGFET) pHセンサとして使用できることを実証してきた²⁾。pHセンサの感度を決定するための重要なパラメータである γ 値は、 $\gamma = |\Delta V_{th} / \Delta V_{CG}|$ で定義される。ここで、 ΔV_{th} および ΔV_{CG} は、それぞれ読取りTFTの閾値電圧の変化とセンシングゲート電圧の変化を示している。これ以外に s 値やオン電流も重要なパラメータである。本報告は、high-kゲート絶縁膜を利用した4T poly-Si TFTのpHセンサへの応用を議論する。

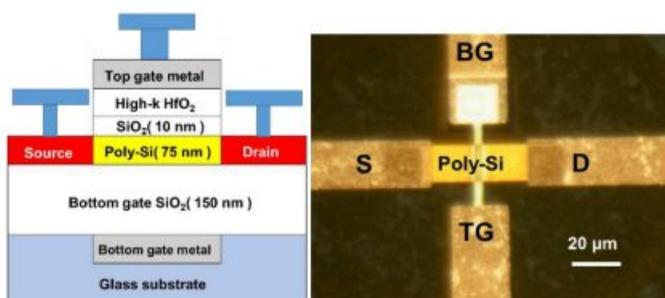


図1. 4T poly-Si TFTの断面構造と光学顕微鏡写真

2. 研究成果

トップゲートにHfO₂を形成した以外は参考文献1)で報告されたものと同じプロセスによってTFTを製造した。TGはSiO₂をPECVDで10 nm形成後、反応性スパッタによってHfO₂を形成している。TGのCETは30 nm、BG SiO₂は150 nmである。ゲート長は3 μ mである。図1 (a)(b)は作成したTFTの断面構造および光学顕微鏡写真である。図2 (a)はTGをドライブゲート、BGを制御ゲートとした場合のトランスファ特性である。BGの電圧が変化すると閾値電圧がシフトし、オン電流が変化することが分かる。図2(b)はTGを電流計測用ゲート、BGをセンサゲートとしガラス電極に接続した場合のpH変化に伴う電流値の変化を表している。TGは常に0 Vに固定してあり、ドレイン電圧は20 mVである。pHは強アルカリ溶液に酸を加えることにより変えている。pHを変えらることによりオン電流が変化することが読み取れる。急激に電流値が変化する領域はpHを変えるために酸を追加した瞬間である。今回の実験では $V_d = 20$ mVに設定したため電流値にバラツキがあるが、 V_d を高くすることにより安定した電流値が得られるものと期待される。

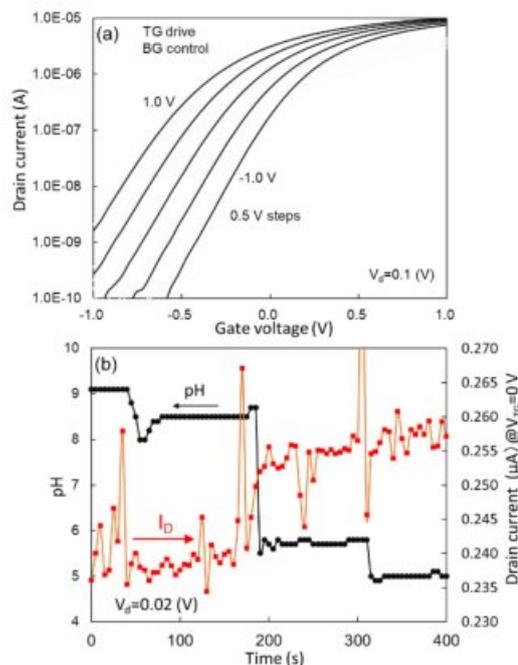


図2. (a)4T poly-Si TFTのトランスファ特性。TG：電流計測用ゲート、BG：制御ゲート。(b) pHとドレイン電流の関係

3. 参考文献

- 1) H. Ohsawa et al., Jpn. J. Appl. Phys. 55, 03CC01 (2016).
- 2) H. Ohsawa et al., ECS Trans. 75, 253 (2016).

チャージポンピングEDMRを用いたシリコンMOSFET中のドナー検出

Detection of donor electrons using CP EDMR in Si MOSFETs

静岡大学 電子工学研究所, 堀 匡寛, 小野行徳
早稲田大学, 三宅丈雄

1. 研究目的

ドナーの検出は、シリコンを基盤とするCMOS回路だけでなくスピントロニクスや量子コンピュータにおいても重要である。その検出スキームの一つは、スピンに依存した再結合に基づくものであり、このための電子と正孔はこれまで光励起によって生成されてきた^[1]。同手法は、特殊なデバイス構造を必要としないためシリコン中のドナー（リン）電子スピン検出に古くから用いられてきたが、光を使用することはCMOS回路中のスピンを全電氣的に制御するような試みに適しておらず、また、ナノスケールデバイスへの適用も困難である。さらに、光励起の過剰電荷に由来するショットノイズが検出感度の低下を招くことも指摘されている。そこで本研究では、光励起に代わり、MOSFETのゲート・パルスで誘導した再結合電流によりドナー電子を検出する手法を検討した。

2. 研究成果

MOSゲートへのパルス電圧により誘導する界面欠陥を介した電子正孔再結合は、チャージポンピング（CP）として知られており、これはMOSFETの界面欠陥の解析に用いられてきた^[2,3]。本研究では、CPにEDMR (Electrically-detected magnetic resonance)を組み合わせたCP-EDMR^[4,5]を用いる。EDMRは、電子スピン共鳴をトランジスタの電流の変化から検出する手法であり、電流経路にある電子スピンのみを選択的に高感度で検出できる。ここでは特に界面欠陥を介した再結合（CP）電流 I_{CP} の微小変化 ΔI_{CP} ($\Delta I_{CP}/I_{CP} \sim 10^{-5}$)を検出する（図1(a)）。なお本研究では、N型MOSFETにおいてヒ素（As）がドーピングされているソース/ドレイン近傍のチャネル端に注目し、ヒ素ドナー中の電子の信号検出を試みた。測定温度は $T = 27\text{K}$ とした。

図1(b)は同測定のリックイン（微分）出力のスペクトルであり、図1(c)はそれを磁場で積分したスペクトルである。磁気共鳴下においてトランジスタ中のヒ素に由来する4つのEDMR信号（CP電流の微小変化、図中の矢印）を検出することに成功した^[6,7]。（なお図中の中心磁場付近（ $\sim 335\text{mT}$ ）の信号はダングリングボンドに由来する信号である^[5]。）同信号の解析の詳細については発表にて報告するが、この結果、ヒ素ドナーの検出は、ヒ素ドナーの電子スピンと界面欠陥の電子スピンによるスピンペアの形成、および、再結合におけるスピンに依存したプロセスに由来することが明らかとなった（図1(c)挿入図）。

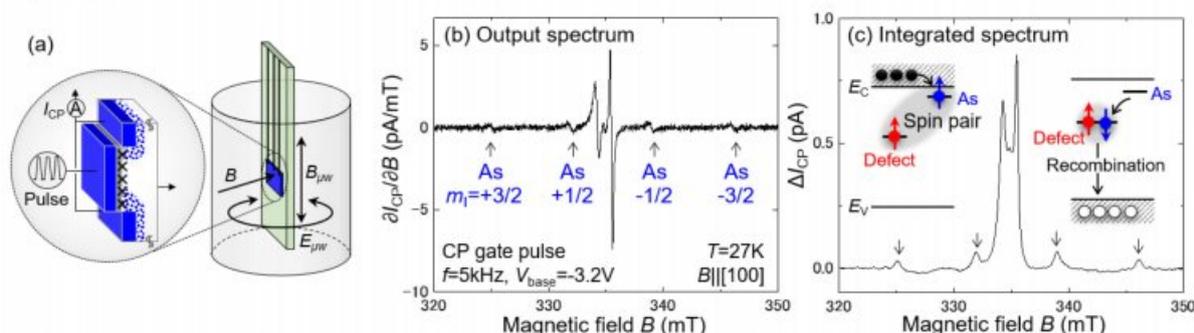


Fig. 1. (a) Setup for CP EDMR. A MOSFET is mounted on the sample holder and inserted into the cylindrical cavity of the ESR system. Arrow B shows the static magnetic field, while the arrows $B_{\mu w}$ and $E_{\mu w}$ show the microwave magnetic and electric fields, respectively. (b) CP EDMR characteristics. Output (differential) spectrum measured at 27 K with the magnetic field B parallel to the $[100]$ direction ($B \parallel [100]$). Four satellite peaks are assigned to As donor electron spins, whose signals are split into four due to the contact hyperfine interaction with As nuclear spins of $m_t = +3/2, +1/2, -1/2,$ and $-3/2$. (c) Integrated spectrum with respect to the magnetic field B . Inset shows the spin-dependent recombination by defect-As donor spin pairs.

1) A. R. Stegner et al., *Nat. Phys.* **2**, 835 (2006). 2) M. Hori et al., *Appl. Phys. Lett.* **105**, 261602 (2014). 3) M. Hori et al., *Appl. Phys. Lett.* **106**, 142105 (2015). 4) M. Hori et al., *Appl. Phys. Express* **10**, 015701 (2017). 5) M. Hori and Y. Ono, *Phys. Rev. Appl.* **11**, 064064 (2019). 6) M. Hori and Y. Ono, *Appl. Phys. Lett.* **118**, 263504 (2021). 7) 堀匡寛、小野行徳、第82回秋季応用物理学会 13a-N304-10 (2021).

カルコゲナイド系アモルファス半導体超格子の構造による物性制御

Device design scheme of amorphous chalcogenide semiconductor superlattice

国際基督教大学, J. D. John, 門脇直哉, 岡野健
静岡大学, 増澤智昭, 三村秀典

1. 研究目的

本研究では, 高感度光検出器の光電変換素子としてアモルファスセレンをはじめとしたカルコゲナイド系アモルファス半導体を扱ってきた[1,2]. この研究を進展させ, アモルファス半導体の積層構造を形成することで, 超格子形成による負性抵抗をはじめとした種々の電気的特性が発現することを明らかにした[3,4]. 従来の半導体超格子は異種材料によるヘテロ積層構造により形成される場合が多いが, 適合するバンドギャップや格子定数の組み合わせにより扱える材料が限られていた. カルコゲナイド系アモルファス半導体の利点は, アモルファスに由来する構造柔軟性により組成比を変えての積層が可能である点, さらに蒸着による大面積化が容易である点において従来の超格子デバイスを越えた汎用性が期待される.

2. 研究成果

2. 1 カルコゲナイド系アモルファス半導体積層による超格子の形成

超格子の形成には, 通電加熱による蒸着法を用いた. 蒸着容器内には回転台を配置し, 基板が複数の蒸着源を充填したポートの上方を通過することで積層構造が得られる. 回転台の構造や基板固定方法を工夫し, 蒸着と同時にクエンチングによってアモルファス薄膜が堆積されるよう調整した[1].

超格子の構造例としてセレンとIIIセレン化IIヒ素で構成した超格子のTOFSIMSスペクトルを図1に示す. スペクトルの半値幅から各層の厚みは9 nm未満であることがわかる. また, アモルファスセレンおよびIIIセレン化IIヒ素の移動度ギャップの情報をもとに作成されたバンド構造モデルを図1インセットに示す.

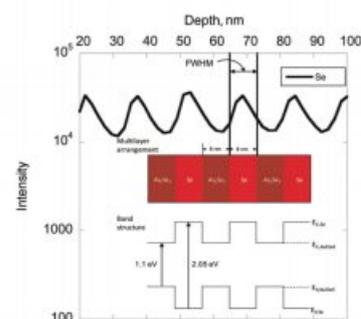


図1 TOFSIMS結果に基づく超格子の構造モデル[4]

2. 2 超格子の構造と電気的特性

積層構造の電気的性質を調べるため, DLTS測定を行なった. 得られた結果から, この積層構造では超格子構造によるサブバンドが $E_{c,se} - 0.533$ eVおよび $E_{v,se} + 0.269$ eVに形成されることがわかった. これらの比較的浅いサブバンドを通り, 積層構造内をキャリアが走行することで, 光信号増幅による高感度光検出が可能となる[2,5]. さらに, この結果からカルコゲナイド系アモルファス超格子を他の半導体と組み合わせたヘテロ光検出器の設計が可能となった. 今後, 光や放射線への検出に展開が期待される.

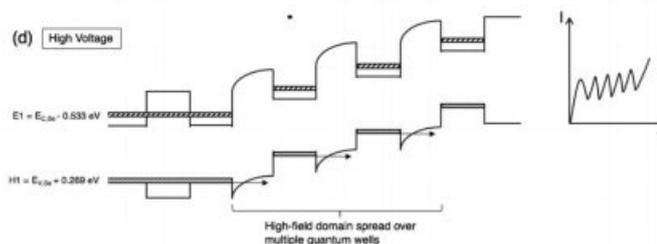


図2 超格子構造に基づく信号増幅現象のモデル[5]

3. 参考文献

- 1) I. Saito et al., Appl. Phys. Lett. 98, 152102 (2011).
- 2) T. Masuzawa et al., Appl. Phys. Lett. 102, 073506 (2013).
- 3) J. D. John et al., Appl. Phys. Lett. 116, 192104 (2020).
- 4) J. D. John et al., Adv. Funct. Mater. 2019, 29, 1904758.
- 5) J. D. John et al., Rev. Sci. Instr. In press.

放射線による DNA 損傷とトランジスタ特性変動の相関説明

Study of relationship between DNA damage by radiation and change of the characteristics of the DNA transistor

兵庫県立大学 大学院工学研究科, 松尾直人, 山名一成, 住友弘二, 部家 彰, 吉田一輝*
 広島大学 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所, 田部井哲夫

1. 研究目的

DNAは半導体としての性質があり, ゲート電圧を変化させることで, トランジスタ特性を示す^{1,2)}. もしDNAの放射線損傷がDNAを流れる電流値の変化として取り出せるならば, 電氣的観点でのDNAの放射線損傷メカニズムの解明, さらにはDNAを用いた放射線被曝センサーへの応用などが期待される. そこで本研究では, SOI (silicon-on-Insulator) 基板にDNAをチャンネルとするSiトランジスタ (DNA/Si-MOSFET と呼ぶ) を作製して軟 X 線照射前後の電気特性の変化, X 線吸収分光特性の変化を調査し, 軟 X線照射によるDNA正孔輸送の劣化と塩基の π 積層配列損傷に密接な関係がある事を初めて見出した³⁾. 更に, DNAトランジスタがアンビポーラ特性を示す事を見出し, その機構解明も行った⁴⁾.

2. 研究成果

2. 1 DNA電子輸送の劣化と塩基の π 積層配列損傷の関係³⁾

この項に関しては昨年報告したので詳細は文献(3)を参照されたい. DNA/Si-MOSFET (図 1) に軟 X 線照射を行ったところ, 照射後にドレイン電流が 6 桁減少した. これは, 軟 X 線照射により生成された欠陥への電子の捕獲によるドレイン電圧シフト, 支配的ポテンシャルの形成, 及び塩基における欠陥による電流値の減少が

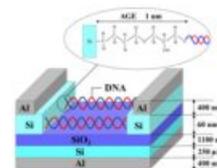
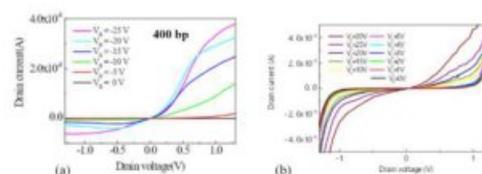


図1 DNA/Si-MOSFETの概略図

複合的に現れたと考える. 更に, 短鎖 DNA (poly-dG,poly-dT,poly-dC) に対して軟 X 線を照射してその前後で X 線吸収分光測定を行った処, 以下の事象が分かった. ①poly-dG の C5 の炭素原子の

1s \rightarrow π^* 遷移に対応する欠陥形成を示唆する結果を得た. 電子の局在と考えるとDNA/Si-MOSFETの照射後の電気特性と整合する. ②チミンのウラシル, ③ピリミジン二量体の形成を示唆する結果を得た. これら塩基の構造変化が隣接する π 電子雲の重なりに影響を与え, 電流値の減少を誘起した.

図2. 400bp λ -DNA FETのアンビポーラ特性2. 2 アンビポーラ特性とその起源⁴⁾

総塩基数が 450, 400, 250bp の λ -DNA をチャンネルとする DNA/Si-MOSFETのアンビポーラ特性を室温で初めて観測した. 図 2 は λ -DNA(400bp)/Si-MOSFETのゲート負バイアス(a), 及び正バイアス(b)の特性を示す. p型DNA/Si-MOSFETのドレイン電流はGC塩基ペアの比率が増加するに従い増加し, n型DNA/Si-MOSFETではAT塩基ペアの比率が減少するに従い減少した. 更に, 塩基ペアの比率は総塩基数により制御できる. DNA/Si-MOSFETの正孔伝導機構は150-300Kでポーラロンホッピングであり, その活性化エネルギーは $V_d=2V$, $V_g=-30V$ での真空測定により0.13eVである事が解った. 各塩基の電子親和力を考慮する事により, アンビポーラ特性を理解できる事を示した. 負ゲート電圧印加により正孔がSi電極からグアニンに注入され, 正ゲート電圧印加により電子がSi電極からアデニン, チミン, シトシンに注入される. 尚, 注入時に塩基をトンネルする場合もあり, 注入後はポーラロンホッピングによりキャリアが伝導する.

3. 参考文献

- 1) S. Takagi, et al. *Nanoscale* **4**, 1975 (2012).
 - 2) N. Matsuo, et al. *IEEE Electron Device Lett.* **37**(2), 224-227 (2016).
 - 3) 吉田,松尾,山名,住友,部家,原田,田部井, 電子情報通信学会和文論文誌, Vol.105C, No.2, (2022).
DOI:10.14923/transelej.2021JCF6003
 - 4) N. Matsuo, K.Yoshida, K.Yamana, K. Sumitomo, and T.Tabei, *IEICE Transaction on Electronics*, (2022).(印刷中)
- * 2018年4月-2020年3月に院生としてプロジェクト参加

3次元power supply on chipのプロセス技術の開発

Development of process technology for 3D power supply on chip

九州工業大学大学院 松本 聡、石戸降希、小野晃太、横井雅志、新海聡
子広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所, 雨宮嘉照

1. 研究目的

電源の究極の小型化が可能なPower Supply on Chip(パワーSoC ; Si基板上にパワーデバイス、駆動・制御回路、負荷であるLSI、インダクタやキャパシタなどの受動部品を1チップに搭載)が注目を集めている¹⁾。パワーSoCでは30 MHz以上の高周波スイッチングが求められており²⁾、高周波で高効率スイッチングが可能なGaNパワーデバイスへの期待が大きい。GaNパワーデバイスを駆動・制御回路が必要であり、駆動・制御回路回路はSiデバイスで作製されることからGaNパワーデバイスとSiデバイスの集積化が必要となる。我々の研究グループはGaNパワーデバイスとSiデバイスに積層する3次元パワーSoCを提案した²⁾。本報告では、GaN/Si(111)基板とSi(100)を積層し、Si(111)基板を薄層化するプロセス

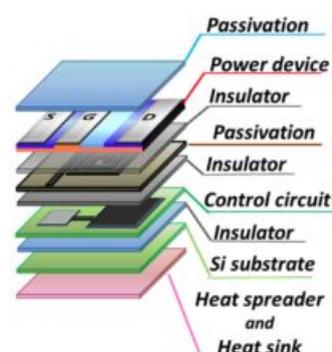


図1 3次元パワーSoC

2. 研究成果

Si(100)基板にCMOSデバイスを搭載することを想定した。p-CVD SiO₂をSi(100)基板(4インチ)とGaN/Si(111)(3インチ)に堆積した後、Atomic Layer Deposition (ALD)によりAl₂O₃を堆積した(図2 (a))。ALD Al₂O₃を接合面として表面活性化接合³⁾により、室温でSiO₂/Si(100)とGaN/Si(111)を接合した(図2 (b))。その後Si(111)基板を研磨・研削、CMPにより薄層化した後、SF₆によるドライエッチングでSi(111)基板を完全に除去した⁴⁾。SF₆によるエッチング後、Si(111)基板除去後、エッチングは自動的に停止した。これは、Si(111)基板除去後、SF₆によるGaN buffer層とエッチングガスのSF₆が反応してアルミニウム、酸素、フッ素、窒素からなる化合物が形成されたためと考えられる⁵⁾。Si(111)基板除去後、ダイシングしたところ問題なくダイシングできた。

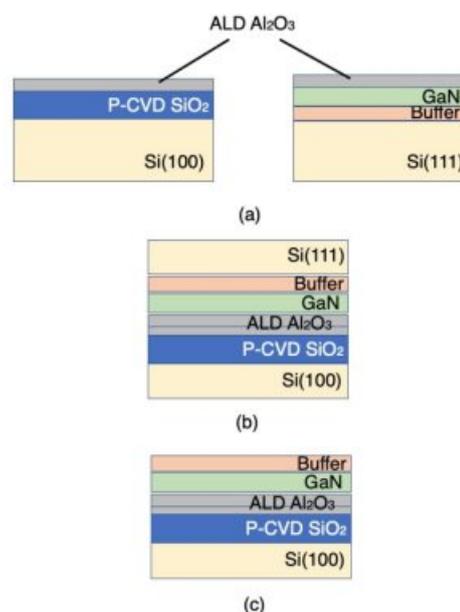


図2 Si(100)基板とGaN/Si(111)基板の接着プロセスと薄層化プロセス

3. 参考文献

- 1) F. Carbolante, International Workshop on Power Supply on Chip 2014(PwrSoc'14), Plenary Session 3, 2014
- 2) K. Hiura, Y. Ikeda, Y. Hino, and S. Matsumoto, Jpn. J. of Appl. Phys., 56, 04CR13, 2017.
- 3) H. Takagi, K. Kikuchi, R. Maeda, T. R. Chung, and T. Suga, Appl. Phys. Lett., 68, 2222, 1996.
- 4) R. Ishito, K. Ono, and S. Matsumoto, Si(100)-GaN/Si(111) low temperature wafer bonding process for 3D power supply on chip, IEEE CPMT Symposium Japan 2019(ICSJ2019) ECR Session12, 2019.
- 5) 横井, 新海, 小野, 石戸, 松本, "3次元power Supply on Chip実現のためのプロセス技術の開発", 電気学会電子デバイス/半導体電力変換合同研究会, EDD-19-081 SPC-19-167, 2019.

蛍光時間相関分光システム用超伝導ナノワイヤ光子検出器の設計

Design of Superconducting Nanowire Photon Detector for Fluorescence Time Correlation Spectroscopy System

埼玉大学院理工学研究科 明連 広昭, 渡邊 輝, 和田 秀斗, 成瀬 雅人
広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 雨宮 嘉照

1. 研究目的

生体試料に導入された蛍光物質からの蛍光を時間相関分光することにより様々な情報を得ることができる。蛍光の時間相関は蛍光物質が置かれた生体試料の状態に影響されるため、生体試料の二次元イメージングへの利用が期待されている¹⁾。新たな波長領域として中赤外光(波長 $10\mu\text{m}$ 以上)の利用が検討され、中赤外光を検出可能な超伝導検出器の利用が検討されている。本研究は、光ファイバーアレイを用いた蛍光入力と想定し集中定数型KID(LEKID)²⁾を設計・試作し特性評価を行った。一方、高速な光子数検出器を目指した抵抗シャント並列NbNナノワイヤの直列アレイの設計・試作を行った。

2. 研究成果

2. 1 NbN薄膜を用いたLEKIDの測定結果

作製したLEKIDの4.59 GHz付近に現れるマイクロ波吸収特性の温度依存性を図1に示す。2.18~4.68 GHzの間でLC共振による11本の吸収ピークが確認でき、Q値38400~209000と高い数値を得られた。共振周波数の温度依存性はNbNの力学インダクタンスの温度依存性により説明できる。測定結果より、1 K冷凍機を用いて中赤外光の単一光子吸収による共振周波数の変化を検出するためには超伝導転移温度が4 K程度の5 nmのNbNやTiN薄膜を用いる必要があることが示唆された。

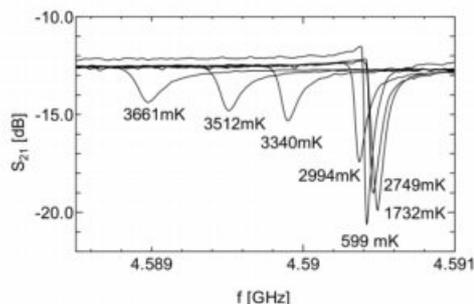


図1 4.59 GHz付近に現れるマイクロ波吸収特性の温度依存性

2. 1 TiN薄膜を用いたLEKIDおよびNbN光子数検出器の設計

およそ4 K程度の超伝導転移温度を持つTiN薄膜を用いてLEKIDの設計・試作を行った。線幅500 nmでインダクタンスおよびインターデジタルキャパシタを設計し、共振周波数はキャパシタの大きさで調整を行った。一方、NbNナノワイヤによる光子数検出器は、MITで開発されたナノワイヤの光応答モデル³⁾を用いてLT-SPICEによりシミュレーションを行い、光速応答可能な2並列ナノワイヤをチョークコイルでシャント抵抗に接続したユニットを3個直列接続した素子構造を採用した。

2. 3 結論

膜厚20 nmのNbNナノワイヤを用いたLEKIDを作製し、共振ピークの測定を行った。測定結果より、中赤外光の光子数検出器を実現するためには、超伝導転移温度が5 K程度の極薄膜NbNやTiNの使用が示唆された。このため、TiN薄膜を用いたLEKIDを設計し試作を行った。また、高速な光子数検出器を目指して抵抗シャント並列NbNナノワイヤの直列アレイを設計し試作を行った。

3. 参考文献

- 1) S. Doerner, A. Kuzmin, K. Graf, I. Charaev, S. Wuensch, and M. Siegel, *Journal of Physics Communications*, vol. 2, no. 2, p. 025016(2018).
- 2) B. A. Mazin et al., *Publications of the Astronomical Society of the Pacific*, vol. 125, no. 933, pp. 1348–1361(2013).
- 3) K.K.Berggren, et al., *Superconductor Science and Technology* vol.31, No.5, 055010 (2018).

半導体製造原料ガスのテラヘルツ分光による分析 ～人体への影響の観点から～

Analysis of Semiconductor Materials Gases with Terahertz Spectroscopy

大阪国際工科専門職大学 工科学部 情報工学科 安田 新
鶴岡工業高等専門学校 創造工学科 森谷 克彦
静岡大学電子工学研究所 佐々木 哲朗

1. 研究目的

現代の産業の根幹を支える半導体製造プロセスにおいて、多くの有機金属ガスや揮発性の有機溶剤が使用されている。そのようなガス種の多くが極微量でも人体や環境に有毒・有害と言われ、それらを安全・瞬時・正確に定性・定量的に検出する方法を確立することは産業安全衛生上、重要である。有機金属ガスや有機溶剤は官能基を持つ化合物であり、それらの官能基の回転振動や伸縮振動および分子間振動の多くがテラヘルツ帯(0.1~10 THz)に合致することが予想されている。他のTHz分光分析に比較して高分解能である本研究グループ所有のテラヘルツ分光装置を使用すれば今まで同定が難しかった、似た構造を持つ異なる原料ガスが定量的に同定できるようになる可能性がある。本研究では半導体製造プロセスで用いられる原材料や有機溶剤について、高純度で扱うことは危険であることを考慮して安全なレベルまで十分に希釈したガスを、THz吸収スペクトルを採取・分析できるかどうかを調査することを目的とする。希釈したレベルでの分析が可能であれば半導体製造原料ガスを安全・瞬時・正確に検出が可能になり産業的・医歯工学的に有益な研究となる。

2 研究成果

2. 1 半導体原料ガスのTHz分光測定

本研究では高い精度と分解能をもつ静岡大学電子工学研究所所有の連続波ガリウムリン(GaP) THz分光スペクトル測定装置を使用した。測定範囲は0.6~6.0 THzである。試料としてはSi半導体の原材料のクロロジメチルシラン($(\text{CH}_3)_2\text{SiHCl}$, DMCS)を用いた。室温にて液体の試料をガラス瓶に封入し、真空試料室に気体として試料のガスを導入し、そのTHz吸収スペクトラムの採取を行った。

2. 2 試料ガスのTHz吸収ピークの観察

採取されたクロロジメチルシランのTHz吸収スペクトルを観察すると、そのピークの繰返し周期などからHClのスペクトルと非常によく合致することが分かった。(図1)このことから、クロロジメチルシランは真空中で分解され、HClガスを含んでいると考えられる。THz分光測定によって、このような化合物が気化される際の分解プロセスを知り、ガス漏洩した際に速やかな対応することへの応用の可能性があると考えられる。

さらに各ピークの詳細な解析などを行い、クロロジメチルシランのスペクトル解析を通じて有機物のTHz吸収特性やガスの分解プロセスについての知見を得ていく。

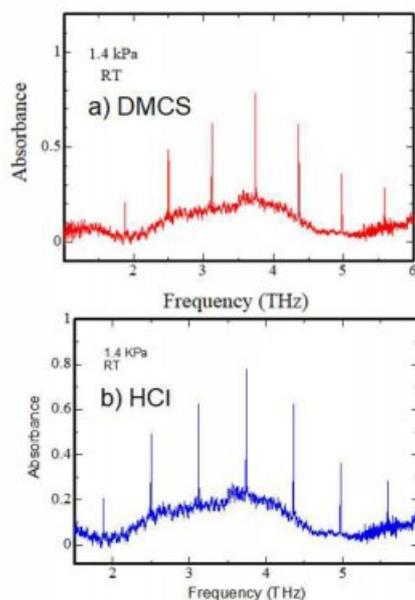


図1 半導体原料ガスのTHz吸収スペクトラム
a)クロロジメチルシラン b)HCl

3. 参考文献

1) N. Shimizu, et. al., Remote Gas Sensing in Full-scale Fire with Sub-Terahertz Waves, 2011 IEEE MTT-S International Microwave Symposium Digest, Baltimore, USA, June 2011

Hf混晶化PtSiの2段階選択エッチングプロセスに関する検討

A study on the 2-step etching process for PtSi alloying with Hf

東京工業大学 工学院 山岡 亮太, 大見 俊一郎
静岡大学 電子工学研究所 小野 行徳

1. 研究目的

近年、MOSFETの微細化に伴い、ソース/ドレイン拡散層の極浅化および低抵抗化が要求されている。このため、せり上げソース/ドレイン等のデバイス構造が用いられているが、寄生容量および抵抗の増加や作製プロセスが複雑化するといった課題がある。そこで、ソース/ドレインをシリサイドにおきかえたショットキー障壁MOSFET (SB-MOSFET) が検討されている。シリサイドは、低抵抗率で低温形成が可能であり、コンタクト抵抗率の低減が可能である。我々のグループではこれまで、n-Siに対する低仕事関数を有するHfとの混晶化によりn-Siに対するPtSiの仕事関数低減に関して報告した[1]。また、ゲートファーストプロセスによるEr混晶化Pd₂Siを用いたSB-MOSFETを500 °Cの熱処理で形成できることを報告した[2]。しかし、PtHfSiを用いたSB-MOSFETに関しては、PtHfのエッチングプロセスに課題があり、まだ実現されていない。そこで本研究では、PtHfの選択エッチングの実現を目的として、BHFと王水を用いた2段階選択エッチングプロセスに関する検討を行った。

2. 研究成果

まず、n-Si(100)基板をSPM、DHFで洗浄し、超純水によりリンスを行った後、RFマグネトロンスパッタ法により、PtHfをKr: 2.2 sccm (0.7 Pa)で、HfNをKr/N₂: 1.05/2.35 sccm (0.5 Pa)で室温堆積し、HfN/PtHf積層構造をin-situで形成した。次に、BHFによるHfN保護層のエッチングを行った。その後、PtHfのエッチングプロセスについて、王水(HCl:NHO₃:H₂O=3:2:1)のみを用いたエッチング(50 °C)とBHFでのエッチングと王水でのエッチングを用いた2段階エッチングの検討を行った。このように作製した試料に関して、四探針法によるシート抵抗値の評価を行った。

図1に、PtHfを10 nm堆積した場合のシート抵抗値のエッチング時間依存性を示す。王水でのエッチングは50 °Cで行うため、組成の変化によるエッチングレートの変化を抑制するため、エッチング時間15 min経過後、新しい溶液に交換し、さらに15 minエッチングを行った。また、2段階エッチングでは、2回の王水エッチングの前にそれぞれ1 minずつBHFによるエッチングを行っている。エッチング後のシート抵抗値を比較すると、王水エッチングのみの場合が212 Ω/sq、2段階エッチングの場合が305 Ω/sqとなり、2段階エッチングの方がエッチング後のシート抵抗値が高く、エッチングレートが速いと考えられる。これは、BHFによるエッチングを行ったことで、PtHfがPt-richとなり、王水によるエッチングが促進されたためであると考えられる。

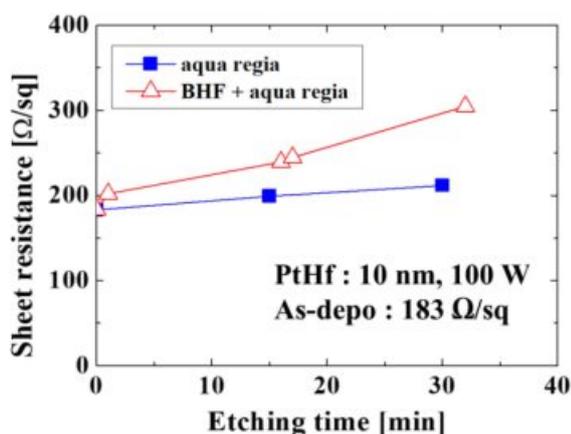


図1 シート抵抗値のエッチング時間依存性

3. 参考文献

- 1) S. Ohmi, *et al.*, IEICE Trans. Electron **E101-C**, pp. 311-316 (2018).
- 2) R. M. D. Mailig *et al.*, SSDM Ext. Abst., pp. 637-638 (2019).

4. 謝辞

本研究にご協力いただきました本学の舟窪浩教授、庄司大技官に感謝いたします。本研究の一部は、JSW共同研究費の支援を受けて行われた。

フィードバック制御つきマルチガス高速温度制御プラズマジェットの開発

Development of high-speed temperature control multi-gas plasma jet with feedback control

東京工業大学 未来産業技術研究所 相澤駿輝, 末永祐磨, 沖野晃俊

千葉大学, 理化学研究所 柳川由紀

農業・食品産業技術総合研究機構 光原一郎

日本薬科大学 安西和紀, 神戸芸術工科大学 大田尚作

1. マルチガス温度制御プラズマジェット

近年, 大気圧下において, 室温から100°C程度の低温のプラズマを安定して生成することが可能になり, 様々な分野への応用が進んでいる。気圧の調整が不要であり, 照射対象に熱損傷を与えないことから, 接着などの工業応用だけでなく, 生命科学分野への応用も期待されている。また, プラズマのガス種と温度によって処理効果に変化する¹⁾。我々の研究室では放電電力とは独立にプラズマのガス温度を制御できるマルチガス温度制御プラズマジェットの開発した。図1に, ジェットの構造を示す。任意の温度に制御した温度制御流体を金属製のプラズマジェット管体に流し, 管体内での熱交換で管体とプラズマ生成用ガスの温度を制御する。実際に開発した装置を用いて, プラズマの温度を3°Cから108°Cまで制御することに成功した²⁾。開発した装置を用いて植物細胞へのゲノム編集酵素などのタンパク質の導入を実現した³⁾。しかし, プラズマの温度が安定するまでの時間が長く, プラズマのガス温度の精密制御が容易ではないという問題があった。そこで今回は, プラズマの高速な温度制御手法について検討を行った。

2. 温度制御機構の改良

従来の温度制御方式では, 3 L/min の 20°C の乾燥空気を 10°C の温度上昇, 下降させるのに 9.3 分, 19 分を要していた。これは, チラーで温度を制御する 12 L の温度制御流体の熱容量が大きく, 所望の温度に変化させるまで長時間を要していた事が要因である。そこで本研究では, 温度制御流体の温度を変化させない温度制御機構を組み込んだ新しいプラズマ装置を製作した。その温度制御機構を図2に示す。温度制御流体はチラーの最低温度まで冷却しておき, プラズマ装置に導入する直前のプラズマ生成用ガスをヒーターで加熱する。プラズマ生成直前のガス温度を常に測定し, ヒーターをフィードバック制御することで, 温度制御の安定性を図る事ができるため, 温度変化に敏感な植物の処理精度の向上が見込まれる。結果として, 10°C の温度上昇に 1.7 分を要し, 温度追従性の向上が示された。発表では, 新しい温度制御方式における温度追従性と温度制御の精度等について報告する。

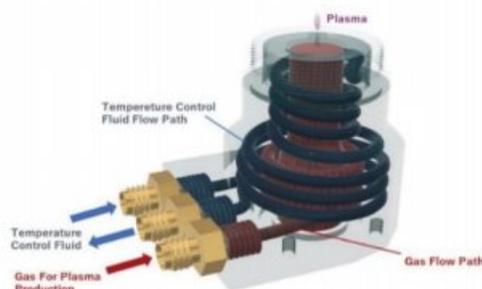


図 1 マルチガス温度制御プラズマジェット

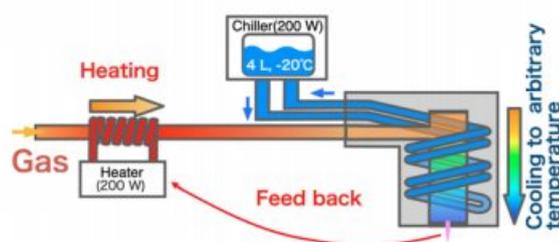


図 2 高速な温度制御が可能なマルチガスプラズマジェット

参考文献

- 1) Y. Suenaga, T. Takamatsu, T. Aizawa, S. Moriya, Y. Matsumura, A. Iwasawa and A. Okino, *Applied Sciences*, **11**, 24, 11674 (2021).
- 2) 東京工業大学, 東京医療保健大学プレスリリース, 3°Cから108°Cまで温度を制御できる大気圧プラズマ装置を開発 -皮膚や細胞に熱損傷を与えないプラズマ処理に期待-, 2022年1月18日
- 3) Y. Yanagawa, H. Kawano, T. Kobayashi, H. Miyahara, A. Okino, I. Mitsuhashi, *PLoS ONE*, **2**, 12, e0171942 (2017).

表面プラズモンを励起する銀薄膜表面の大気圧低温プラズマ照射による親水化とポリマー薄膜層の形成

Hydrophilizing Silver Surface of Surface Plasmon Sensing Substrate by Atmospheric Pressure Low Temperature Plasma Irradiation for Polymer Thinfilm Deposition

室蘭工業大学大学院 工学研究科 工学専攻 阿部 晃成, 加野 裕
 室蘭工業大学大学院 工学研究科 情報電子工学系専攻 松林 大揮
 室蘭工業大学 工学部 情報電子工学系学科 保科 碧生

東京工業大学 未来産業技術研究所 野口 剛, 末永 祐磨, 山崎 顕一, 沖野 晃俊

1. 研究目的：表面プラズモンセンシング基板表面の親水化

金属表面における自由電子の集団振動の量子は表面プラズモンと呼ばれ、これを光励起するときの条件が表面近傍の屈折率に対して鋭敏に変化することから、屈折率測定プローブとして有用である。これまでに、金属表面に固定したリガンドへ結合する生体関連分子の検出などへの応用が示されている。表面プラズモンを励起するのに適した金属材料は、可視域の光を用いる場合、測定感度の観点から、銀や金が用いられる。これらの表面は疎水性であることから、表面を修飾する手法の選択肢は限られている。これを親水性に改質することができると、たとえば、さまざまなリガンドを内包するポリマー薄膜をスピコート法で形成することなどが可能になる。そこで、本研究では、プラズマ照射による銀表面の親水性への改質と、スピコート法によるPMMA(Polymethyl methacrylate polymer)薄膜の形成を検証した。

2. 研究成果

実験では、厚さ 54 nm の銀薄膜をカバーガラスの表面に真空蒸着法で基板（1 パッチで 8 枚）を作製した。この基板に、図1 (a) のように超純水を 10 μ l を滴下し、水滴を側方から観察したところ、図1 (b) の結果となり、接触角は 74.3° であった。つぎに、同パッチで作製された基板に対し、アルゴンガスの大気圧低温プラズマ（ガス流量 3 l/min, 印加電圧 15 kV, 周波数 8 kHz）を垂直方向から3分間照射した。図1 (c) のように超純水を滴下し、水滴を観察したところ、図1 (d) の結果となり、接触角はプラズマ照射した近傍で 41.6° であった。

次に、PMMAを 30 mg/ml の濃度トルエンに溶解させてPMMAトルエン溶液を調製し、400 μ l を銀表面へ滴下した後、回転数 4000 rpm で 60 秒間のスピコートを行なった。図2は基板の入射角に対する光強度反射率の変化を測定した結果である。表面プラズモンの励起角が 6.9° 増加したことから、PMMAが 42 nm 程度の厚さで形成されたことを確認した。

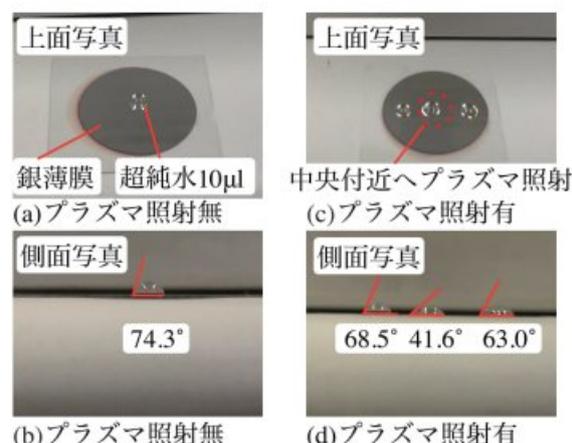


図1：プラズマ照射による銀薄膜表面の接触角変化

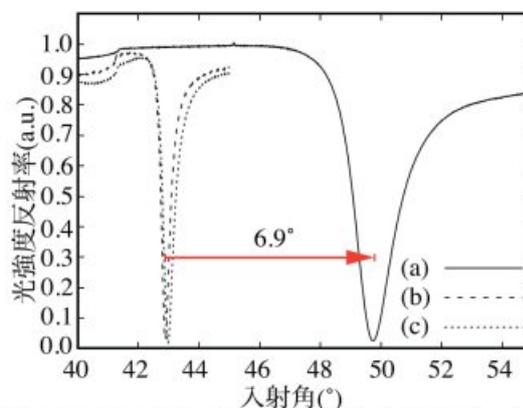


図2：PMMA膜をプラズマ処理した銀表面へ成膜したときの入射角に対する光強度反射率変化
 (a)プラズマ処理した銀薄膜上にPMMAをスピコートした場合
 (b)プラズマ処理をしていない銀薄膜の場合
 (c)プラズマ処理をした銀薄膜の場合

大気圧低温プラズマの水への照射による各種活性種の生成

Formation of various reactive species in water by irradiation of cold atmospheric plasma

日本薬科大学 安西和紀, 高城徳子, 土田和徳
東京工業大学未来産業技術研究所 沖野晃俊

1. 研究目的

大気圧低温プラズマを医療分野や農業分野へ応用していこうという大きな研究の流れがあり、種々のメカニズムが提唱されているが、詳細についてはまだまだ不明な点が多い。大気圧低温ヘリウムプラズマにおいて、水への照射により様々な活性酸素種が生成していて、これは照射距離によって異なることを最近明らかにした¹⁾。ここでは、プラズマジェットの水への照射によって生じる様々な活性種に対する種々の照射条件の影響を明らかにすることを目的とする。

2. 研究成果

2. 1 ヘリウムガス流量の影響

極細大気圧プラズマ発生装置 (PN-110TPG・TPN20, NUグローバル) を用い、純粋Heガスを用いてプラズマジェット (プラズマ) を発生させた。水にプラズマを照射した時の水中における、1) 酸化活性種の生成、2) 過酸化水素 (H_2O_2) の生成、および3) リポソームの脂質過酸化について、Heガスの流量を3 L、4 Lおよび5 L/minと変えて調べた。酸化活性種の生成は、フリッケ線量計溶液の Fe^{2+} から Fe^{3+} への酸化変化に伴う304 nmの吸光度変化で調べた。 H_2O_2 の生成は、フェノール、アミノアンチピリン、およびペルオキシダーゼからなる呈色試薬で定量した。リポソームは卵黄ホスファチジルコリンを用いてLarge Unilamellar Vesiclesとして作成し、脂質過酸化はチオバルビツール酸 (TBA) 法を用いて脂質過酸化で生じたTBA 反応産物 (TBARS) を定量した。その結果、流量が5 L/minのときは、いずれの指標も3 L/minおよび4 L/minの時と比べて値が小さかったが、3 L/minと4 L/minでは差がなかった。得られた結果より、ヘリウムガスの流量としては3 L/minが適当であると判断した。

2. 2 酸素添加の影響

上記と同様な装置を用い、純粋Heガスに少量の O_2 ガスを最大で5%まで混入させて発生させたプラズマを水に照射したときの水中における各種生成物を定量して O_2 ガス添加の影響を調べた。測定は、上記1) ~ 3) に加えて、4) ヒドロキシルラジカル ($\bullet OH$) 生成、5) スーパーオキシドアニオンラジカル ($O_2^{\bullet -}$) 生成、および6) 亜硝酸イオン (NO_2^-) 生成とした。 $\bullet OH$ および $O_2^{\bullet -}$ 生成は、スピントラップ剤の5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO) 水溶液にプラズマを照射したときのDMPOアダクトをESRで定量した。 NO_2^- はスルファニルアミドとナフチルエチレンジアミンによる呈色法で定量した。その結果、1) ~ 3) については、1%までの O_2 添加で生成物は減少し、その後増大するという2相性が観察されたが、4) ~ 6) については、 O_2 添加の増大によって生成物量は単調減少した。

2. 3 プラズマガス種の影響

マルチガスプラズマ発生装置 (沖野研製作) を用いて、各種ガスのプラズマ照射による H_2O_2 生成を比較した。ガスとしては、Ar、 CO_2 、 O_2 、 N_2 、空気、およびHeを用いた。照射条件としては、直径9 mmの試料容器に入れた200 μL の水に対して、ガス流量3 L/min、照射距離17.5 mm、照射時間120 sで照射した。その結果、ArとHeにおける生成量が大きく、次いで、 N_2 による生成量が大きかった。一方、 O_2 、 CO_2 、および空気では生成量が少なかった。この結果は、以前報告した $\bullet OH$ および $\bullet H$ の生成の結果²⁾と概ね一致していた。

3. 参考文献

- 1) K. Anzai, T. Aoki, S. Koshimizu, R. Takaya, K. Tsuchida, T. Takajo, *J. Clin. Biochem. Nutr.* **64** (3), 187-193 (2019).
- 2) T. Takamatsu, K. Uehara, Y. Sasaki, H. Miyahara, Y. Matsumura, A. Iwasawa, N. Ito, T. Azuma, M. Kohno, A. Okino, *RSC Adv.* **4**, 39901-39905 (2014).

プラズマで生成した活性種が殺菌効果に与える影響に関する研究

Study on the Bactericidal Effect of Reactive Species Generated by Plasma

東京工業大学 未来産業技術研究所 大澤泰樹, 末永祐磨, 劉智志, 沖野晃俊

東京医療保健大学 医療保健学研究科 松村有里子, 岩澤篤郎

静岡大学 電子工学研究所 川田善正

1. 研究目的

近年、大気圧下で50～100℃程度の低温プラズマを安定的に生成できるようになり、殺菌、止血、創傷治癒、ゲノム編集、植物の成長促進、接着性向上など、幅広い分野で応用されている。これらのプラズマ応用では、プラズマ中の活性種や、プラズマと周囲の空気との反応により生成される活性種が処理効果に寄与している。我々は、様々なガス種で安定的にプラズマを生成できる装置を開発した。この装置を用いて液中殺菌実験を行なった結果、二酸化炭素と窒素のプラズマで高い殺菌効果を持つことが明らかとなった¹⁾。また、ヘリウムに3%の酸素を混ぜたプラズマ処理では、ガス温度が高くなると殺菌効果が向上することがわかった²⁾。理由として、プラズマ中のガス種や温度によって、生成される活性種の種類や量が変化しているためと考えられている。プラズマ処理効果を最大限発揮させるためには、用途ごとに適したガス種のプラズマを生成し、ガス温度も適切に制御する必要がある。

そこで、様々なガス種を用いて、生成するプラズマのガス温度を制御できるマルチガス温度制御プラズマ装置を開発した。この装置では、アルゴン、窒素、酸素、二酸化炭素それぞれのプラズマを安定的に生成でき、ガス温度を30～90℃の範囲で精密に制御できる。本研究では、液中殺菌効果におよぼすプラズマ温度の影響を明らかにするため、従来の研究で高い殺菌効果を示した二酸化炭素と窒素プラズマについて、ガス温度を30～90℃の範囲で変化させて殺菌効果を検証した。また、各ガス種の活性種を測定し、液中殺菌効果との関係も評価した。

2. 研究成果

菌懸濁液に温度を制御したプラズマを照射することで液中殺菌を行なった。菌懸濁液は、黄色ブドウ球菌 (ATCC6538) を 10^8 CFU/mLとなるようにリン酸緩衝生理食塩水に懸濁して作製した。プラズマは、図1のように3 L/minの二酸化炭素または窒素に9 kV, 16 kHzの電圧を印加して生成し、ガス温度を30, 45, 60, 75, 90℃となるように制御した。500 μ Lの菌懸濁液に対し、液面より16.5 mm上方からプラズマを照射した。その後、菌懸濁液を100 μ L採取し、段階希釈後コロニーカウント法で生存菌数を評価した。

初期菌数 10^8 CFU/mLの菌懸濁液に30, 60, 90℃の二酸化炭素プラズマを10秒間照射した場合、生存菌数はそれぞれ約 10^8 CFU/mL, 約 10^4 CFU/mLおよび約 10^2 CFU/mLとなった。この結果から、二酸化炭素プラズマでは、ガス温度の上昇によって液中殺菌効果が向上することが明らかとなった。また、プラズマを生成せずに90℃の二酸化炭素ガスのみを照射した場合、生存菌数は 10^8 CFU/mLであったため、温度上昇による液中殺菌効果向上にはプラズマにより生成した活性種の増加が寄与したと考えられる。

窒素プラズマでは、90℃のプラズマを60秒照射しても生存菌数は約 10^7 CFU/mLと、顕著な殺菌効果は確認されなかった。

発表では、プラズマで生成された活性種と液中殺菌効果との関係についても報告する。

3. 参考文献

- 1) T. Takamatsu *et al.*, "Microbial inactivation in the liquid phase induced by multi-gas plasma jet", *PLoS One*, 10, 7, 0132381, 2015.
- 2) H. Kawano *et al.*, "Influence of gas temperature in atmospheric non-equilibrium plasma on bactericidal effect", *Biocontrol Sci.*, 23, 4, pp. 167–175, 2018.

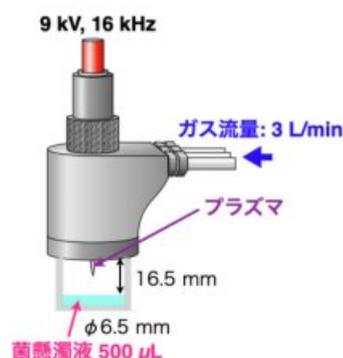


図1 プラズマ照射時の様子

誘電体バリア放電プラズマを用いた大流量空気浄化装置の開発

Development of large flow air purification devices based on dielectric barrier discharge plasma

東京工業大学 未来産業技術研究所 徐茂, 森結登, 沖野晃俊
東京薬科大学 生命科学部 青木元秀, 梅村知也

1. 研究目的

主要な大気汚染物質の1つである揮発性有機化合物 (VOCs) は、塗装、建設工事、印刷、脱脂洗浄などのさまざまな産業界から、一般的に大流量かつ低濃度で排出されている。VOCsの処理方法としては、燃焼法と吸着法などが挙げられる。しかし、前者はエネルギー消費量が多すぎて低濃度のガス処理に不向きであると、後者はランニングコストが高く大流量のガス処理ができないため、いずれも産業排出物であるVOCsの処理には適していない。そのため、大流量かつ低濃度のガス処理のできる、低エネルギー消費の新たな処理方法が求められている。そこで、大気圧低温プラズマによる処理方法は、多くの反応性に富む活性種で有害物の分解を、低エネルギー消費かつ室温状態で行えるため、VOCsの分解処理への応用として期待されている。したがって、本研究では、誘電体バリア放電 (DBD) プラズマを用い、大流量かつ低濃度で排出されるVOCsの分解処理に適した大流量空気浄化装置の開発を目的としている。

2. 研究成果

2. 1 DBDプラズマを用いた1層および2層空気浄化装置の分解率比較

図1に開発した1層処理装置の概略を示す。1層処理装置は高電圧電極、接地電極、誘電体から構成されており、誘電体間にスペーサーを用いてガス流れ空間を設け、その領域に処理対象のガスを流してプラズマを生成することで分解処理を行う。1層処理装置でのプラズマ生成領域は $100 \times 200 \times 2$ mmであり、2層処理装置では1層処理装置の2倍の放電領域となる。現在の進捗として、VOCの一種であるトルエン混合空気を分解対象にし、流量は50 L/min、トルエン濃度は100 ppm、印加電圧は14 ~22 kV、50Hzを処理条件とし、各装置の分解処理効果の評価を行った。図2に示すように印加電圧が22 kVのとき、1層処理装置で約50 %に対して2層処理装置では約60 %の分解率を示した。この結果より、多層型にすることのメリットを確認され、現在はさらなる多層化による浄化装置の大流量化を行い、10層装置の設計・評価を実行している。

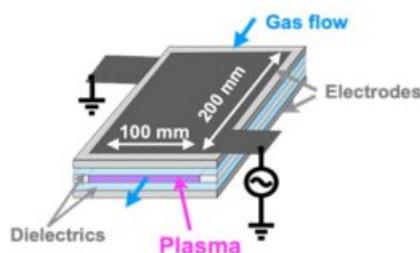


図1 1層DBD空気浄化装置

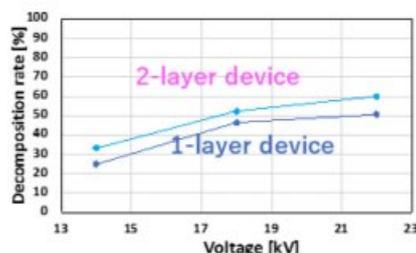


図2 1層および2層DBD空気浄化装置の分解率比較

2. 2 高電源周波数による分解率の向上

一方、並行して1層装置を用い、多層化による処理パフォーマンス向上のみならず、電源パラメータ(周波数条件など)調整による分解性能向上も探索している。現在、0 ~ 20 kV、1 ~ 50kHzのレンジで電圧印加条件が変更できる高出力電源も使い、流量50 L/min、濃度100 ppmのトルエン混合ガスの分解実験を1層装置で行い、最適な電圧および周波数条件を確認した。11 kVの印加電圧条件下、1 kHzで分解率87 %、10 kHzでは高い分解率96 %を得た。

3. 参考文献

1) https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjsmcwm/22/5/22_5_314/_pdf

熱アシストマルチガスプラズマ処理を用いたゴム材料の接着性の向上

柳井優作¹, 末永祐磨¹, 松舘芳樹², 星野哲久², 菅野太郎², 依田信裕²,
佐々木啓一², 沖野晃俊¹

¹東京工業大学 未来産業技術研究所, ²東北大学 大学院歯学研究科

1. 研究成果

ゴム材料は産業や医療分野において広く用いられているが、ゴムのバルクを再利用するために、バルクゴムと表面のゴムを高い強度で接着する技術が求められているが、そのためにはゴムの表面改質が欠かせないものとなる。現在、ゴムの接着のための表面処理の手法として、塩素などのハロゲンが付加反応させるハロゲン化処理が行われているが、ハロゲン処理には有毒ガスの発生による作業環境の悪化と人体への悪影響、また廃液の処理などの問題がある。そこで本研究では、小さい環境負荷で物質表面に官能基を加飾できる大気圧プラズマを用いてゴムの表面処理を行い、最適なガス種や処理条件を探り、接着力の向上を図った。

まず、窒素、酸素、空気などの7種類のガスを用いて大気圧プラズマを生成し、5 mmの距離から約680mm²を30秒間処理した。ガスはそれぞれ乾燥したガスと、水をバブリングした加湿ガスを用いた。その後、ゴム同士を変成シリコン系接着剤で接着し、加圧、静置したのちにT字剥離試験で接着力の測定を行った。その結果、加湿した窒素のプラズマを用いた場合に34.4 N/25mmの接着力となり、未処理の場合の約4.5倍の接着強度が得られた。この接着強度をさらに向上させるため、PTFEの接着特性向上が報告されている熱アシストプラズマ処理^[1]の実験を行った。まず、ハロゲンヒーターを用いてゴムの表面を加熱し、プラズマ処理を行った。その結果、140°Cに加熱してから加湿した二酸化炭素プラズマで処理した際に81.7 N/25mmに向上した。しかし、加熱した表面は低温プラズマ処理によって温度が低下するため、プラズマの温度を上げる必要があると考えた。そこで、我々の研究室で開発したマルチガス温度制御プラズマを用いて、加熱表面と同じ温度のプラズマを生成し、表面温度を低下させないプラズマ処理実験を行った。その結果、120°Cにおいて未処理の約20倍となる118N/25mmの接着強度を実現した。

このプラズマ処理による接着力向上の機序を調べるため、処理前後のゴムの表面をX線光電子分光法で計測し、ゴム表面の化学状態の分析を行った。その結果、熱アシストプラズマ処理後のゴム表面には、低温プラズマ処理のみを施したゴムと比較して、ヒドロキシ基が約32%多く加飾されている事などが明らかになった。

発表では、歯科用材料であるジルコニアの大気圧プラズマを用いた接着強度向上についても報告する。

- [1] Yuji Ohkubo, *et al.*, Drastic Improvement in Adhesion Property of Polytetrafluoroethylene (PTFE) via Heat-Assisted Plasma Treatment Using a Heater, *Scientific Reports*, 7, 9476 (2017).

低温大気圧マルチガスプラズマを用いた表面処理によるレジンセメントとジルコニアの接着強度の向上

Improvement of bond strength between resin cement and zirconia by surface treatment with low-temperature atmospheric pressure multi-gas plasma

東北大学大学院歯学研究科

依田信裕, 松館芳樹, 星野智大, 菅野武彦, 中村圭祐, 佐々木啓一

東京工業大学 未来産業技術研究所

阿部優凜, 末永祐磨, 沖野晃俊

1. 研究目的

ジルコニアを材料としCAD/CAM技術により加工された歯冠補綴修復は、現在歯科臨床において広く用いられている。しかし、スキャンングやミリング機器の制約から、支台歯に対して必要な保持・抵抗形態を付与することが困難であるため、口腔内での維持にはジルコニアと歯科用レジンセメント間の「接着処理」が非常に重要とされている。近年、プラズマを用いた材料の表面処理による電子レベルでの汚染物質の分解・除去や表面エネルギーの活性化が接着強化に有効である可能性が注目されている。しかしながら、プラズマ照射によるジルコニア表層に及ぼす効果やその機序、あるいは接着強度の向上に有効なプラズマ照射条件等は明らかではない。そこで本研究は、大気圧温度制御マルチガスプラズマ装置を使用し、プラズマ照射に使用されるガス種ならびに照射時間がジルコニアの表面性状とジルコニアとレジンセメント間の接着強度に及ぼす影響を調査した。

2. 研究成果

2. 1 ジルコニア-レジンセメント間の接着強度

表面を耐水研磨紙で十分に研磨された15×15×3 mmのジルコニア片 (Aadva Zirconia Disc EI, GC) を試料とし、未処理群, アルミナサンドブラスト処理群, およびプラズマ処理群の3群を準備した。プラズマ照射はガス種を窒素(N₂), 二酸化炭素(CO₂), 酸素(O₂), アルゴン (Ar), および空気 (Air) とし、試料研磨面の3 mm上方から3秒または10秒間照射した。各試料に

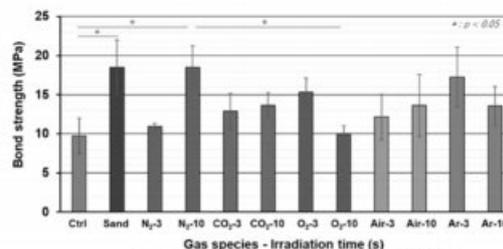


図1 ジルコニア-セメント間の引張強度

対し、ステンレスロッドを歯科用接着性レジンセメントで接着した。接着面は直径3 mmの円形とした。各試料を24時間精製水中 (37±2°C) で浸漬保存後、引張り試験を実施した。結果として、N₂ガス10秒照射時に接着強度は有意に増加し、サンドブラスト処理群と同等の強度を示した (図1)。

2. 2 ジルコニア表面性状の変化

ジルコニア表面性状へのプラズマ照射の影響は、接触角, 光干渉計, X線回折計 (XRD), およびX線光電分光法 (XPS) により調査した。プラズマ照射はジルコニア表面の濡れ性を高めたが、ジルコニア表面のトポグラフィと結晶相にはほとんど影響しなかった。一方, XPSの結果 (図2), プラズマ照射によるジルコニア表面のZr-O₂の割合の増加が示され, ジルコニア表面の有機物の除去効果を含め, N₂ガスのプラズマ照射によるレジンセメントとの接着強度向上の可能性が示唆された¹⁾。

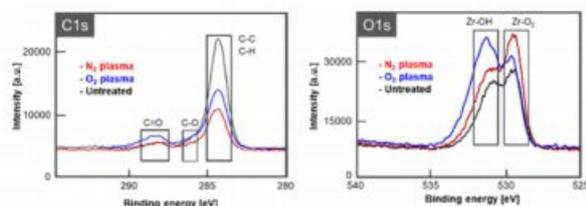


図2 プラズマ照射後のXPS解析 (N₂とO₂)

3. 参考文献

- 1) Yoda N et al. Resin Cement-Zirconia Bond Strengthening by Exposure to Low-Temperature Atmospheric Pressure Multi-Gas Plasma. Materials 2022, 15, 631.

COOH Functionalized Zinc Phthalocyanine for Photodynamic Therapy

T. Potlog¹, A. Popusoi¹, G. Dragalina¹, I. Lungu¹, S. Robu¹, H. Mimura²

¹Physics Department and Engineering, Moldova State University, Chisinau, MD-2009, Moldova

²Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Hamamatsu, 432-8011, Japan

1. Introduction

The use of zinc (II) phthalocyanine (ZnPc) as a photosensitizer is very attractive owing to its long-wavelength absorption, high singlet oxygen generation, and suitable toxicology and biocompatibility profiles [1]. Peripheral substitution of ZnPc can be used for tuning the optical and redox properties or can be used as an anchor or bridging groups for the formation of controlled supramolecular assemblies for high-tech applications, especially for photodynamic therapy. In this presentation substituted ZnPc with four COOH group conjugated to chitosan (Ch) is analyzed and discussed.

2. Experimental details

2. 1 Synthesis

The tetra-carboxy-zinc phthalocyanine was synthesized by the direct condensation of trimellitic acid anhydride, urea and zinc chloride using chemical procedure described in [2]. As the catalyst a minimum amount of DBU was used. In order to convert the $-CONH_2$ groups in $-COOH$, the hydrolysis procedure was successfully applied. Then the tetra-carboxy-zinc phthalocyanine was conjugated with chitosan in DMSO/H₂O solvent used for drug administration.

2. 2 Characterization

The conversion from amide to carboxylic acid groups was confirmed by infrared spectra (FTIR) recorded on a Bruker FT-IR spectrometer with a universal ATR sampling accessory and on Bruker 400 MHz NMR spectrometer at 23°C. Electronic spectra were measured on a UV-Vis Lambda 35 Perkin Elmer spectrophotometer in different solvents.

3 Results and Discussion

FT-IR spectra of the chitosan and ZnPc(COOH)₄Ch system are shown in Figure 1 (a).

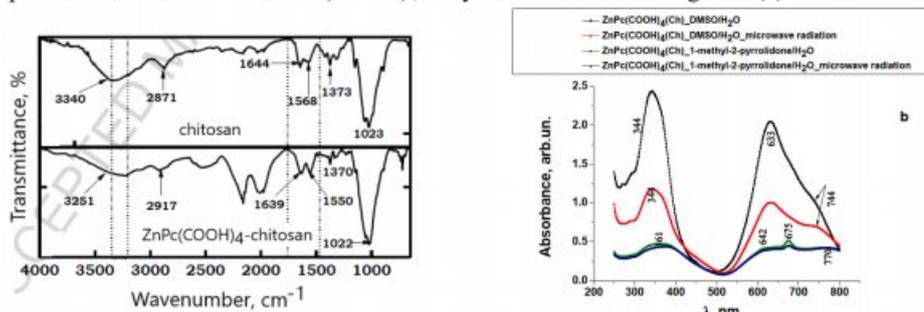


Figure 1 FTIR spectra of chitosan and ZnPc(COOH)₄Ch system (a) and electronic absorption spectra (b).

The FTIR spectrum of chitosan indicates vibrational modes at 3340 cm^{-1} (OH/NH), 2871 cm^{-1} (C-H), 1644 cm^{-1} (CC), 1568 cm^{-1} (NH₂), 1373 cm^{-1} (C-N) and 1023 cm^{-1} (CO), and ZnPc (COOH)₄(Ch) indicates bands at 3251 cm^{-1} (OH/NH), 2917 cm^{-1} (C-H), 1639 cm^{-1} (CC), 1550 cm^{-1} (O=C-NH), 1370 cm^{-1} (CN) and 1022 cm^{-1} (CO). The changes observed in the FTIR bands and RMN analysis confirm the binding of chitosan to ZnPc (COOH)₄. The electronic absorption was measured in DMSO/H₂O and 1-methyl-2-pyrrolidone/H₂O (Figure 1(b)). The ZnPc(COOH)₄Ch system represents a versatile platform for the development of new materials with a wide range of applications in modern medicine.

References

- 1) Atilla D, Saydan N.et.al. J Photochem Photobiol Chem. 186:298–307 (2007).
- 2) Wiederkehr N.A. J. Brazilian. Chem. Soc. V.7, N.1, 7-13 (1996).

セルベース・ドラッグリポジショニングのためのマイクロデバイスの開発

Development of microdevice for cell-based drug repositioning

○篠原寛明¹, 柳田保子² (富山大学学術研究部工学系¹, 東京工業大学未来産業技術研究所
Hiroaki Shinohara¹, and Yasuko Yanagida¹ (Univ. Toyama¹ & Tokyo Inst. Tech.²))

【はじめに】

本共同研究では、既存薬の第2、第3の薬効を探索するドラッグリポジショニングに役立つマイクロデバイスとマルチ細胞評価システムの開発を最終目標として、細胞の薬物刺激応答を細胞内部でおこる反応を細胞底部の屈折率変化として SPR イメージング観察する研究に長年取り組んできた富山大の篠原と、微細加工技術によるバイオ MEMS 研究を行ってきた東工大の柳田が共同して、3年間に渡り、以下の取り組みを行った。

【研究内容と成果】

2019 年度

1) 異種細胞の共培養系における薬物刺激応答の 2D-SPR 観察による細胞選別の試み

神経細胞モデルとしてアセチルコリン (ACh) 受容体を持つラット副腎髄質褐色腫瘍由来の PC12 細胞と、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 受容体を持つラット下垂体腫瘍由来の GH3 細胞とを混合して金チップ上に播き 1 晩共培養した後、その ACh 刺激応答と TRH 刺激応答を調べた。SPR イメージングにより、個々の細胞の異なる応答を観測し、その細胞種の判別ができることを明らかにできた。

2) PDMS 製マイクロマルチウェルシートを金チップに接着した SPR チップの作製およびウェル内細胞の薬物刺激に伴う SPR 応答観察

直径 2 mm の穴が 4 つ開いた厚さ 1 mm の PDMS シートを作製し、金チップ上に貼り付けマルチマイクロウェルチップとした (各穴の容量は約 3 μ L)。神経細胞モデルとしての PC12 細胞とグリア細胞モデルとしてのラットグリオーマ由来 C6 細胞を 2 穴ずつ播種し一晩静置し細胞を接着したのち、薬物刺激応答を SPR 観察した。薬物受容体の有無に合致した細胞応答を観察でき、マルチマイクロウェル中の細

胞の SPR 応答で薬物スクリーニングが実現できた。

2020 年度

3) 心筋分化誘導細胞を用いた β -アドレナリンセンシングの実現

オーダーメイド医療で期待される心筋細胞への薬物スクリーニングを想定して、マウスの胚性腫瘍細胞から分化誘導試薬を用いて心筋分化細胞を作製し、金チップ上に播種接着して、 β -アドレナリン刺激した際の SPR 応答を観察した。分化誘導した心筋細胞によるアドレナリンセンシングを実現すると共に分化誘導剤の評価への応用性も示唆された。

2021 年度

4) マスト細胞モデルを用いたアレルギーセンシングと漢方生薬成分によるアレルギー刺激応答の抑制効果の検討への応用

富山県では漢方薬の生産が盛んであり、その効能を評価するために、本セルベース・ドラッグリポジショニングシステムが有効と考えた。金チップ上に接着培養し、IgE 感作したモデルマスト細胞をアレルギー刺激した際の細胞内反応を SPR イメージングすることが可能で、その応答量からアレルギーセンシングが可能であった。さらに漢方生薬の甘草に含まれるグリチルリチンやイソリキリチゲニンの事前投与により、その濃度に応じてこのアレルギー刺激応答が抑制されることが明らかに示された。今後このような漢方生薬成分の薬効スクリーニングや作用機作の検討に有効と期待できる。¹⁾

5) 天然薬のがん細胞増殖抑制作用の評価への応用

イソリキリチゲニンをヒト肺がん細胞株である A549 細胞へ投与した際の増殖抑制効果を経日的に SPR 観察することにより評価できることも示せた。

【参考文献】 1. L. YANG, X. ZHU, M. SUGA, and H. SHINOHARA*, *Electrochemistry*, **89** (1), 7-11(2021).

シアノバクテリアの窒素飢餓応答と細胞の増殖，光合成生産との関係

Relationship among nitrogen deficiency, cell growth and photosynthetic production in cyanobacteria

大阪府立大学 高等教育推進機構，小林 康一

静岡大学 電子工学研究所，粟井 光一郎

1. 研究目的

シアノバクテリアは、植物とともに地球上での光合成を担う重要な一次生産者である。窒素固定を行わないタイプのシアノバクテリアは、必須栄養素の窒素を欠乏すると、フィコビリソームとよばれる巨大な色素タンパク質複合体を分解することが知られているが、窒素欠乏時のフィコビリソーム分解と光合成、細胞増殖の三者の関係性についてはほとんど分かっていなかった。そこで、本研究では、ラン藻の一種であるシネコシスティス (*Synechocystis* sp. PCC 6803) を用いて、窒素欠乏時のフィコビリソームの分解と光合成、細胞増殖との関係を明らかにするために、光合成や細胞の増殖阻害が窒素欠乏時のフィコビリソームの分解に与える影響について調べた。

2. 研究成果

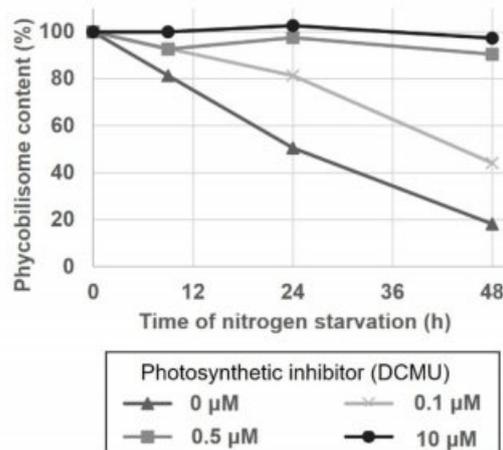
2. 1 窒素欠乏時のフィコビリソーム分解における光合成の重要性

フィコビリソーム分解と光合成の関係を明らかにするために、窒素欠乏下において *Synechocystis* PCC 6803 の光合成を薬剤によりに阻害したところ、フィコビリソームの分解が抑制されることを見出した (図)。さらに、窒素欠乏時の生育光を弱めた実験を行ったところ同様の結果が得られたことから、光合成がフィコビリソーム分解に必要であることが明らかとなった。遺伝子レベルでの窒素欠乏応答が起こった後に光合成を阻害した場合でも、その時点からフィコビリソームの分解が阻害されたことから、光合成は、遺伝子レベルでの窒素欠乏応答に必要なのではなく、フィコビリソームの分解の仕組みそのものに関わっていることが示唆された。

2. 2 窒素欠乏時のフィコビリソーム分解における細胞増殖の重要性

光合成の阻害はフィコビリソーム分解の阻害に加え、細胞増殖も抑制したことから、次に窒素欠乏時の細胞増殖の影響を調べた。細胞壁合成阻害剤や脂肪酸合成阻害剤により細胞の増殖を阻害したところ、フィコビリソームの分解も抑制されることが分かった。さらに、低温やリン欠乏で細胞増殖が低下した場合にも窒素欠乏時のフィコビリソームの分解が抑制された。しかしこのとき、これらの細胞増殖の抑制に伴い、光合成活性も低下することも

明らかとなった。窒素欠乏下で光合成を阻害すると細胞増殖も抑制され、反対に、生育を阻害すると光合成活性も低下したことから、光合成と細胞増殖の活性は密接に結びついており、それらが複雑に関与することで、窒素欠乏時のフィコビリソームの分解を制御していると考えられる。



3. 参考文献

- 1) Yoshihara A, Kobayashi K. (2021) Photosynthesis and cell growth trigger degradation of phycobilisomes during nitrogen limitation. *Plant Cell Physiol.* in press.